

## REMEDIES FOR NEUROPATHIC PAIN

**Patent number:** WO0061558  
**Publication date:** 2000-10-19  
**Inventor:** YAMAMOTO ICHIRO (JP); ITOH MANABU (JP); YAMASAKI FUMIYAKI (JP); AKADA YASUSHIGE (JP); MIYAZAKI YUTAKA (JP); OGAWA SHINICHI (JP)  
**Applicant:** MOCHIDA PHARM CO LTD (JP); YAMAMOTO ICHIRO (JP); ITOH MANABU (JP); YAMASAKI FUMIYAKI (JP); AKADA YASUSHIGE (JP); MIYAZAKI YUTAKA (JP); OGAWA SHINICHI (JP)  
**Classification:**  
 - **International:** C07D211/48; C07D405/06; C07D409/06; G01N33/483; A61K31/445; A61K31/4525; A61K31/4535; A61P25/04; A61P29/02  
 - **European:** C07D211/48; C07D405/06; C07D407/06; C07D409/06  
**Application number:** WO2000JP02332 20000410  
**Priority number(s):** JP19990103212 19990409; JP20000023116 20000131

### Also published as:

EP1182193 (A1)  
 US6642257 (B2)  
 US2002049229 (A1)  
 CA2369695 (A1)

### Cited documents:

WO9511231  
 EP0869119  
 WO9948492  
 XP002929095

[Report a data error here](#)

### Abstract of WO0061558

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and medicinal compositions containing the same as the active ingredient: wherein A represents, for example, phenyl substituted by R<1> and R<2>, unsubstituted furyl or unsubstituted thieryl (wherein R<1> represents, for example, hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, nitro, cyano or methyl; and R<2> represents, for example, hydrogen); R<3> represents, for example, hydrogen or methyl; R<4> represents, for example, hydrogen or methyl; R<5> represents ethoxy or iso-propoxy; X represents -CH(OH)- or methylene; and Z represents, for example, a single bond or optionally hydroxylated methylene. These compounds can be orally administered as remedies for neuropathic pain and exhibit excellent effect while showing little side effects.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

PCT

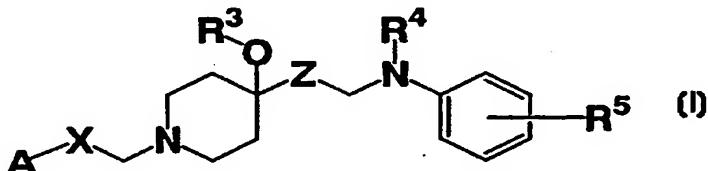
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 211/48, 405/06, 409/06, G01N 33/483, A61K 31/445, 31/4525, 31/4535, A61P 25/04, 29/02	A1	(11) 国際公開番号 WO00/61558 (43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02332		(74) 代理人 尊 經夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 尊特許事務所内 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 2000年4月10日(10.04.00)		
(30) 優先権データ 特願平11/103212 特願2000/23116	JP 1999年4月9日(09.04.99) 2000年1月31日(31.01.00)	(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山本一郎(YAMAMOTO, Ichiro)[JP/JP] 伊藤 学(ITOH, Manabu)[JP/JP] 山崎文明(YAMASAKI, Fumiaki)[JP/JP] 赤田安繁(AKADA, Yasuhige)[JP/JP] 宮崎 豊(MIYAZAKI, Yutaka)[JP/JP] 小川真一(OGAWA, Shinichi)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		
		添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: REMEDIES FOR NEUROPATHIC PAIN

(54)発明の名称 ニューロパシー性疼痛治療剤

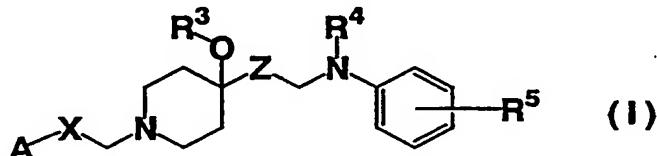


## (57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and medicinal compositions containing the same as the active ingredient; wherein  $\text{A}$  represents, for example, phenyl substituted by  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$ , unsubstituted furyl or unsubstituted thieryl (wherein  $\text{R}^1$  represents, for example, hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, nitro, cyano or methyl; and  $\text{R}^2$  represents, for example, hydrogen);  $\text{R}^3$  represents, for example, hydrogen or methyl;  $\text{R}^4$  represents, for example, hydrogen or methyl;  $\text{R}^5$  represents ethoxy or iso-propoxy;  $\text{X}$  represents  $-\text{CH}(\text{OH})-$  or methylene; and  $\text{Z}$  represents, for example, single bond or optionally hydroxylated methylene. These compounds can be orally administered as remedies for neuropathic pain and exhibit excellent effect while showing little side effects.

(57)要約

本発明は、下記式 (I)



(式中、 Aは例えばR<sup>1</sup>、 R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基、無置換のフリル基もしくは無置換のチエニル基を表し；R<sup>1</sup>は例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基またはメチル基を表し；R<sup>2</sup>は例えば水素原子を表し；R<sup>3</sup>は例えば水素原子またはメチル基を表し；R<sup>4</sup>は例えば水素原子またはメチル基を表し；R<sup>5</sup>はエトキシ基もしくはiso-ブロボキシ基を表し；Xは基：-CH(OH)-またはメチレン基を表し；Zは例えば単結合もしくは水酸基で置換されていてもよいメチレン基を表す。)で表される化合物又はその塩、これらを有効成分とする医薬組成物に関する。本発明の化合物は、ニューロパシー性疼痛治療剤として経口投与が可能でより副作用の少ない優れた効果を示す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロベニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロ伐キア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB ベルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルガリア・ファン	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴー	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ベトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジニノヴゴロド	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## ニューロパシー性疼痛治療剤

## 技術分野

本発明は、新規な4-ヒドロキシビペリジン誘導体、その製造方法、および該誘導体の少なくともひとつを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物、特に経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療剤に関する。また、選択的な持続性ナトリウム電流を抑制する物質を有効成分として含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤に関する。

## 背景技術

ニューロパシー性疼痛は、末梢から中枢への神経伝達系のどこかの部分の一次的損傷によって惹起されるか、機能異常によって引き起こされる痛みである（図説最新麻酔科学シリーズ4、痛みの臨床 第1章、檀健二郎、1998年、メディカルビュー社）。ニューロパシー性疼痛は、機械的刺激や熱刺激などによる生理的な痛み（侵害受容性疼痛）とは異なり、正常では痛みと感じない刺激でも感じるか、または刺激がなくても感じる痛みとも捕らえることができる。

ニューロパシー性疼痛を引き起こす原因となる神経の傷害は、代表的には、末梢神経、神経叢または神経周囲軟組織への外傷または傷害等であるが、中枢性の体性感覚経路（脊髄、脳幹、視床または皮質レベルでの上行体性感覚経路など）への傷害によっても起こる。例えば、神経変性疾患、骨変性疾患、代謝異常疾患、癌、感染、炎症、外科的手術後、外傷、放射線治療、抗癌剤による治療等いずれによっても発生し得る。その病態生理学、特に発症の分子的メカニズムが完全に明らかにされているわけではない。しかし、傷害された神経において、過剰興奮や異常な自発興奮が起こり、ニューロパシー性疼痛を引き起こしていると考えられている。

ニューロパシー性疼痛を特徴づける感覚の反応異常として例えばアロディニアが知られている。アロディニアとは正常なヒトでは痛みと感じない刺激で痛みを感じる状態である。アロディニアでは触刺激により痛みが引き起こされる、すなわち、感覚反応の質的な転換であり、また、その閾値自体が低下している。この

のような二点がアロディニアの基本的な特性と考えられている。ニューロパシー性疼痛の代表である帯状疱疹後神経痛では、87%の患者にアロディニアが確認されている。そして、帯状疱疹後神経痛の痛みの強さは、アロディニアの度合に比例しているとされている。患者の自由を著しく縛る症状としてアロディニアが帯状疱疹後神経痛の治療対象として注目されている。

ニューロパシー性疼痛において、慢性的な疼痛症状を訴え、疼痛そのものが日常生活に支障をきたしているような患者に対して鎮痛療法を行うことは、直接、生活（生命）の質（Quality of Life）を改善することにつながる。しかし、ニューロパシー性疼痛にはモルヒネを代表とする中枢性鎮痛薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬やステロイドは無効であるとされており、実際の薬物療法では、アミトリプチリンなどの抗うつ薬の処方や、ナトリウムチャネル遮断薬であるところの、カルバマゼピン、フェニトインなどの抗癲癇薬、メキシレチンなどの抗不整脈薬が転用、処方されている。なかでも、ナトリウムチャネル遮断薬は神経の興奮・伝導を抑制するため、ニューロパシー性疼痛の一因である傷害神経の過剰興奮や異常な自発興奮を抑制する目的で使用されている。ところが、これらの薬物には、副作用として、アミトリプチリンには口渴、眼気、鎮静、便秘、排尿困難などが、カルバマゼピン、フェニトインにはふらつき、発疹、消化器症状、心毒性などが、メキシレチンにはめまいや消化器症状などが知られている。選択的なニューロパシー性疼痛治療薬ではないこれらの薬物は、薬効と副作用の乖離が悪く、治療の満足度は低い。従って、副作用の少ないニューロパシー性疼痛治療剤が求められている。

ここで、フェニトイン等のナトリウムチャネル遮断薬の鎮痛作用に関して、以下のことが知られている。

興奮性細胞において通常に観察されるナトリウム電流は、刺激（脱分極）により急速に活性化された後不活性化される一過性の内向き電流（一過性ナトリウム電流）である。一方、ナトリウム電流には不活性化が緩徐かあるいはほとんど起こらないものがあり、持続性ナトリウム電流と呼ばれており、特定の病態においてこの電流が増加することが知られている。

近年、フェニトインが神経細胞においてこの持続性ナトリウム電流を抑制する

ことが示され、この作用が抗癲癇作用の機序であるとの報告がなされた（セガル（Segal）とダグラス（Douglas）、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー（J. Neurophysiol.）77巻、3021頁、1997年）。持続性ナトリウム電流は、最近、このような癲癇との関わり以外にも、心筋細胞の病的状態（例えば不整脈の発生）との関わりを示唆する報告がなされている（Yue-Kunら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Br. J. Pharmacol.）107巻、311-316頁、1992年）。他方、フェニトインやカルバマゼピンは持続性ナトリウム電流だけではなく、正常な神経の興奮伝導に重要な役割を果たしている一過性ナトリウム電流をも抑制するため（ウィロー（Willow）ら、モレキュラー・ファーマコロジー（Mol. Pharmacol.）27巻、549頁、1985年）、ニューロパシー性疼痛における異常興奮を抑制するだけではなく、正常な神経活動をも抑制し、ニューロパシー性疼痛の治療に当たっては先の副作用を起こしていると考えられる。

尚、4-ヒドロキシビペリジン誘導体に関して、ウエジ（Huegi）らは論文（ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）26巻、42頁、1983年）に、鎮痛活性を有する化合物を報告しているが、これらの化合物はオピエート受容体に親和性を持つモルヒネ様の中枢性鎮痛薬であり、ニューロパシー性疼痛治療剤である本発明化合物とは異なる。薬であり、ニューロパシー性疼痛治療剤である本発明化合物とは異なる。

本発明の課題は、一過性ナトリウム電流に比して選択的に持続性ナトリウム電流を抑制することにより、現在ニューロパシー性疼痛の治療に転用されている従来のナトリウムチャネル遮断薬より前出の副作用の少ない、かつ有効性の高いニューロパシー性疼痛治療剤を提供することである。とりわけ経口投与で有用な、かかるニューロパシー性疼痛治療剤を提供することである。

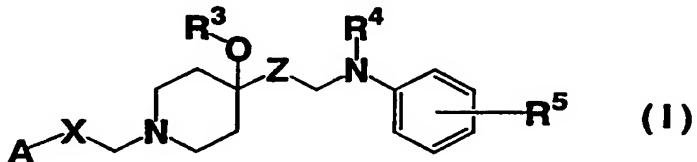
#### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れた鎮痛作用を有し、安全性が高い薬剤を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、一過性ナトリウム電流に比して選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質、例えば、式（I）の新規な4

一ヒドロキシピペリジン誘導体およびその塩が、ニューロパシー性疼痛に対して優れた鎮痛作用を有すること、殊に当該物質が傷害部位選択的なニューロパシー性疼痛の抑制に有効であることを見出して本発明を完成させた。

具体的には、式 (I) の化合物が、①シナプトゾームにおけるバトラコトキシンの結合を抑制すること、②単離心筋細胞においてベラトリンによる拘縮を抑制すること、または神経細胞におけるベラトリンによる細胞内ナトリウム濃度の上昇を抑制すること、③ホルマリンテストにおいて疼痛反応を抑制すること、④坐骨神経絞扼モデルにおいて傷害側で低下した機械的刺激に対する閾値を選択的に上昇させることもしくは⑤神経細胞における持続性ナトリウム電流を選択的に抑制すること、さらに⑥副作用が少なく安全性が高いこと等の特徴を 1 つ以上有することを見出した。尚、式 (I) の化合物は、とりわけ経口投与においてもニューロパシー性疼痛に対して優れた鎮痛作用を発揮する。

本発明の第 1 の態様は、下記式 (I)



(式中、A は  $R^1$ 、 $R^2$  で置換されたフェニル基または単環式芳香族複素環を表し； $R^1$ 、 $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基または低級アルカノイル基からなる群から任意に選ばれる基を表し； $R^3$  は水素原子または低級アルキル基を表し； $R^4$  は水素原子または低級アルキル基を表し； $R^5$  はエトキシ基または *iso*-ブロポキシ基を表し；X は、基： $-\text{CH}(\text{OH})-$  またはメチレン基を表し；Z は単結合または保護されて

いてもよい水酸基で置換されていてもよいメチレン基を表す。) で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩ある。

上記式 (I) で表される化合物において好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

Aは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基、フリル基またはチエニル基であることが好ましく、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基、無置換のフリル基または無置換のチエニル基であることがより好ましく、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基であることがさらに好ましい。

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイル基であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基または低級アルキル基であることがより好ましく、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基であることがさらに好ましい。

R<sup>2</sup>は水素原子またはハロゲン原子であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の組み合わせとしては、R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子であることが好ましく、R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基または低級アルキル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子であることがより好ましく、R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基であり、R<sup>2</sup>が水素原子であることがさらに好ましい。

R<sup>3</sup>は水素原子であることが好ましい。

R<sup>4</sup>は、低級アルキル基であることが好ましい。

R<sup>5</sup>は、i s o-プロポキシ基であることが好ましい。

R<sup>5</sup>の置換位置は-NR<sup>4</sup>-に対してパラ位(4位)であることが好ましい。

Xは、メチレン基であることが好ましい。

Zは、メチレン基であることが好ましい。

置換基の組み合わせとしては、AがR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基・フリル基またはチエニル基であり；R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイル基であり；R<sup>2</sup>が水素原子であることが好ましく、AがR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基、無置換のフリル基または無置換のチエニル基であり；R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基または低級アルキル基であり；R<sup>2</sup>が水素原子であり；R<sup>5</sup>の置換位置が—NR<sup>4</sup>—に対してパラ位（4位）であることがより好ましい。

本発明の第2の態様は、式（I）で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式（I）で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤である。また、経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療剤である。

本発明の第4の態様は、式（I）で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗アロディニア剤である。また経口投与可能な抗アロディニア剤である。

本発明の第5の態様は、選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質を有効成分として含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤である。好ましくは経口投与可能な該ニューロパシー性疼痛治療剤である。

本発明の第6の態様は、選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質を有効成分として含有することを特徴とする抗アロディニア剤である。好ましくは経口投与可能な該抗アロディニア剤である。

本発明の第7の態様は、持続性ナトリウム電流を阻害し、かつベネットのモデルにおいて傷害側に選択的に作用する物質を含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤である。

本発明の第8の態様は、膜電位固定法により測定される神経細胞のナトリウム電流において一過性ナトリウム電流に比し持続性ナトリウム電流を選択的に抑制する物質を含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤である。

本発明の第9の態様は、持続性ナトリウム電流の抑制選択性が、2以上、好ましくは5以上、更に好ましくは10以上である物質を有効成分として含有する第5ないし第8の態様のニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤である。

ここで、当該抑制選択性は、薬物による一過性ナトリウム電流の抑制と持続性ナトリウム電流の抑制との比率（抑制比率＝一過性ナトリウム電流抑制濃度（例えばin vitroのIC<sub>50</sub>）或いはin vivoの薬用量／持続性ナトリウム電流の抑制濃度（例えばin vitroのIC<sub>50</sub>）或いはin vivoの薬用量）であらわされる。

より好ましくは、第9の態様において、以下の（A）もしくは（B）に示される選択性の何れか1つ以上を満たす物質を含有するものが好ましく、

（A）膜電位固定法（例えば実験例6）における神経細胞での抑制比率が、4以上、好ましくは7以上、更に好ましくは10以上、特別に好ましくは20である。

（B）ベネットのモデル（例えば実験例5）における抑制比率が、2以上、好ましくは5以上、更に好ましくは10以上である。

選択性の指標としては、さらに、心筋活動電位影響を与えないこと或いは、従来薬の副作用がない点も挙げられる。

さらに、上記選択性とは独立に、当該物質が以下の（1）～（3）の特徴の少なくとも1つを有するものが好ましい。

（1）ラット脳バトラコトキシン結合阻害活性が、後述の実験例1により測定されるとき、

IC<sub>50</sub>=500 μmol/L以下、好ましくは50 μmol/L以下、更に好ましくは10 μmol/L以下、とりわけ好ましくは1 μmol/L以下である。

（2）持続性ナトリウム電流の抑制作用が、後述の実験例2または実験例3を用いて測定されるとき、

IC<sub>50</sub>=50 μmol/L以下、好ましくは10 μmol/L以下、更に好ましくは2 μmol/L以下である。

（3）持続性ナトリウム電流の抑制作用が、後述の実験例4のベネットらの坐

骨神経拘縮モデルで測定されるとき、

傷害側において反応閾値上昇を示す容量が、好ましくは有意差が出る容量が 100 mg / kg 以下、好ましくは 50 mg / kg 以下、更に好ましくは 10 mg / kg 以下、とりわけ好ましくは 5 mg / kg 以下、殊に好ましくは 2.5 mg / kg 以下である。

本発明の第 10 の態様は、哺乳動物に対して経口投与される態様 3 ~ 9 のニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤である。好ましくは、哺乳動物が、ヒトのほかイヌ、ネコ等の愛玩動物であり、とりわけヒトが好ましい。なお、本発明の態様 3 ~ 10 については、当該薬物を用いたそれぞれの態様におけるニューロパシー性疼痛治療方法やアロディニアの治療方法、あるいは、ニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤を製造するための当該薬物の使用が含まれる。とりわけ経口投与による治療方法や経口投与のための製剤の製造への使用が好ましい。

また、以上の好ましい治療剤の例としては、中枢性のニューロパシー（例えば、脊髄の傷害により生じ得る）、末梢性のニューロパシー（例えば、反射性交感神経性ジストロフィー症 (R S D) ）、急性期帯状疱疹における疼痛、および帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシーに伴う疼痛、三叉神経痛、術後疼痛、癌性疼痛、腰痛関連ニューロパシー、肩関節周囲炎、脊髄損傷後疼痛、視床痛、下肢痛、カウザルギー、反射性交感神経性萎縮症、慢性頭痛、歯痛、変形性関節症、関節炎、リウマチに伴なう疼痛などの治療剤である。また、これらの慢性疼痛疾患における時間経過に伴なう徴候の悪化を防止または阻害するための薬剤である。或いは、神経痛や頭痛のみならず、痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、アトピー性皮膚炎、腎不全透析時の搔痒性疾患、過敏性腸症候群、尿失禁などの治療剤である。本発明の治療の概念には、いわゆる、予防、再発防止も含まれる。

とりわけ、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシーに伴う疼痛、三叉神経痛、術後疼痛の治療剤が好ましく、次に、急性期帯状疱疹における疼痛、癌性疼痛、慢性関節リウマチに伴う疼痛、切迫性尿失禁、過敏性腸症候群等の治療剤が

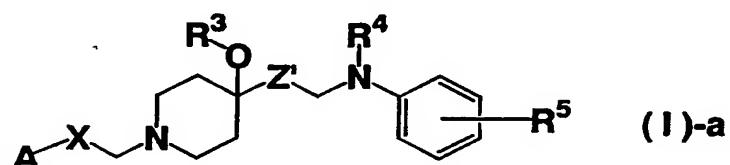
好ましい。

本発明の第11の態様は、神経細胞における選択的持続性ナトリウム電流阻害作用を有する物質のスクリーニング方法である。好ましくは、後述する行程1～5からなる群から選ばれる行程を少なくともひとつ有する該スクリーニング方法である。より好ましくは、行程2及び行程4、または行程5のどちらかを少なくとも有する該スクリーニング方法である。

本発明の第12の態様は、少なくとも膜電位固定法により選択的持続性ナトリウム電流の抑制作用を確認する行程を有することを特徴とした、ニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤のスクリーニング方法である。

本発明の第13の態様は、第11もしくは第12の態様によりスクリーニングされた物質である。

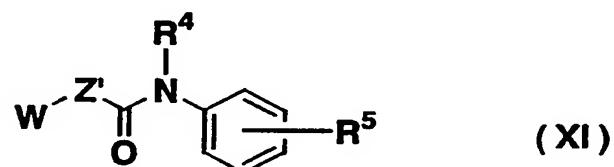
本発明の第14の態様は、式(I)においてZがZ'である下記式(I)-a



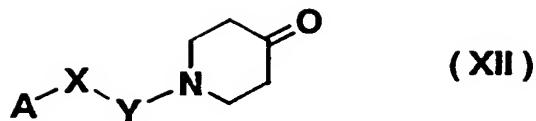
(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Xは前記と同一の意味を表し、Z'は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいメチレン基を表す。)で表される化合物またはその塩の製造方法であって、以下の(a)法または(b)法の工程を用いる方法である。

(a) 法

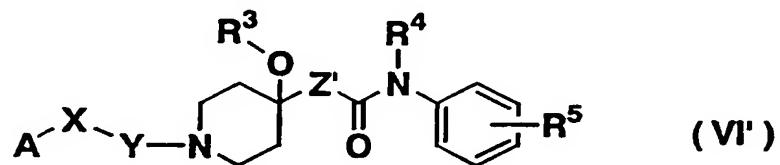
下記式(XI)



(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Z'は前記と同一の意味を表し、Wは水素原子またはハロゲン原子を表す)で表される化合物を、下記式(XII)



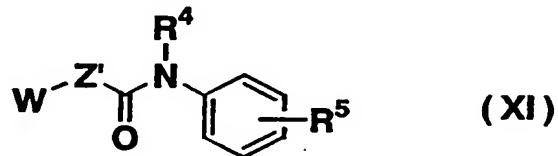
(式中、A、Xは前記と同一の意味を表し、Yはメチレン基またはカルボニル基を表す)で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキル化することにより得られる下記式(VI')



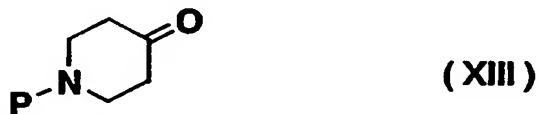
(式中、A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X、Y、Z'は前記と同一の意味を表す)で表される化合物を、還元条件下で反応することを特徴とする工程。

(b) 法

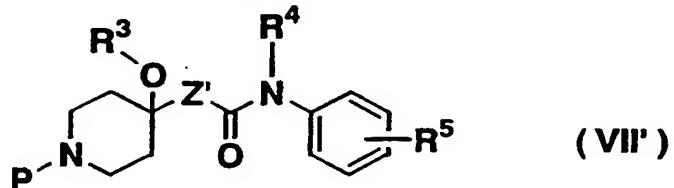
下記式(XI)



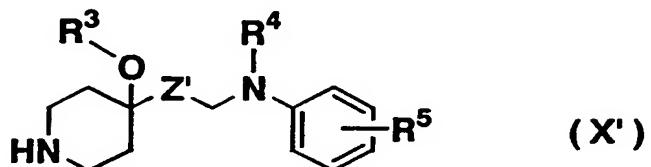
(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W、Z'は前記と同一の意味を表す)で表される化合物を下記式(XIII)



(式中、Pはアミノ基に用いられる保護基を表す)で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキル化して得られる下記式(VII')



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Z'、Pは前記と同一の意味を表す)で表される化合物に、脱保護反応と還元反応を行うことにより得られる下記式(X')



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Z'は前記式と同一の意味を表す)で表される化合物に、下記式(IX)



(式中、A、X、Yは前記式と同一の意味を表し、Qは水素原子、水酸基またはハロゲン原子を表す)で表される化合物を、-Y-Qが一緒になってハロゲン化アルキルを表す場合に塩基存在下もしくは非存在下で反応させるか、-Y-Qが一緒になってアルデヒドを表す場合に酸触媒存在下もしくは非存在下還元条件下で反応させるか、または-Y-Qが一緒になってカルボン酸を表す場合に縮合剤を用いて反応させた後還元反応を行うことを特徴とする工程。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の選択性持続性ナトリウム電流遮断薬は、例えば後述の実験例に従って見出されるが、天然もしくは遺伝子組換のタンパク質あるいは低分子化合物であることを問わないが、好ましくは分子量1500以下、より好ましくは分子量1000以下、更に好ましくは分子量700～300程度の低分子化合物もしくはそれらの塩であり、その代表例は、後に詳しく述べる式(I)で表される化合物または製薬学的に許容されるその塩である。

本発明の選択性持続性ナトリウム電流遮断薬について、「選択性」としては、態様8において先に説明した抑制比率がin vitroでは、例えばIC<sub>50</sub>値の比率が4以上であり、好ましくは7以上、より好ましくは10以上、特別に好ましくは20以上である。in vivoでは、ニューロパシーを起した神経と正常な神経とに対して鎮痛作用を示す用量の乖離が2倍以上であり、好ましくは

5倍以上、より好ましくは10倍以上である。

本発明の選択性持続性ナトリウム電流遮断薬を見出すには、様々な方法が考えうるが、以下にその例を挙げる。

(1) まず、持続性ナトリウム電流に対する化合物の抑制作用を検討するためには、持続性ナトリウム電流そのものか、または、その結果起る現象を観察する。①持続性ナトリウム電流は膜電位固定法により測定することができる(ベーカーとボストック (Baker and Bostock)、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー (J. Neurophysiol.) 77巻、1503頁、1997年、セガル (Segal) とダグラス (Douglas)、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー (J. Neurophysiol.) 77巻、3021頁、1997年、タベルナ (Taverna) ら、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (J. Pharmacol. Exp. Ther.)、288巻、960頁、1999年或いはヴェルドンク (Verdonck) ら、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、203巻、371頁、1991年)。②ペラトリンやペラトリジンなどの毒素や細胞膜の脱分極などの操作によって持続性ナトリウム電流を活性化すると生じる細胞の形態変化(後述する実験例2)や、③細胞内(ミットマン (Mittmann) ら、ジャーナル・オブ・ニューロフィジオロジー (J. Neurophysiol.) 78巻、1188頁、1997年、ルス (Russ) らフリューガー・アーカイブ・ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・フィジオロギー (Pflugers Archiv. Eur. J. Physiol.)、433巻、26頁、1996年)やシナプトゾーム内(デフォー (Defoys) ら、ニューロサイエンス・レター (Neuroscience Letter) 220巻、117頁、1996年)のナトリウム濃度上昇が起るため、これらの現象に対する抑制作用を観察しても持続性ナトリウム電流に対する影響を検討できる。

(2) 次に選択性、すなわち、持続性ナトリウム電流と一過性ナトリウム電流に対する作用の間に十分な乖離があることは、①膜電位固定法により一過性ナトリウム電流に対する化合物の作用を確認し、(1)の態様と比較することにより

可能である（スマ（S u m a）ら、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、336巻、283頁、1997年）。一過性ナトリウム電流に対する影響は、②活動電位最大立ち上がり速度の測定（キャンベル（C a m p b e l l）、ジャーナル・オブ・カージオバスキュラー・ファーマコロジー（J. Cardiovasc. Pharmacol.））、5巻、291頁、1983年）や、③*in vivo*における心筋や神経の興奮伝導速度を測定することによっても、また、より簡便には④心電図のPQ間隔やQRS幅を測定するなどによっても検討が可能である。さらに、⑤ニューロバシー動物モデル（例えば後述する実験例4）においては、正常神経に対する影響と傷害された神経に対する影響を比較検討することにより、選択性の検討が同一試験内で可能となる。

或いはまたヴェルドンク（V e r d o n c k）らの方法（ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、203巻、371頁、1991年）に準じて（1）又は（2）を行う。細胞には、ラット、モルモット、ウサギなどの哺乳動物から単離した心筋細胞または神経細胞、または、ニューロblastoma（neuroblastoma）などの株細胞を用いることができる。細胞を灌流液で満たした記録用チャンバーに播き、微小ガラス管を用いた膜電位固定法により、全細胞からの記録を行う。ナトリウム電流以外のカリウム電流などは、既知の阻害物質を灌流液に添加しあらかじめ除去しておく。一過性ナトリウム電流を測定する場合は、保持電位から脱分極バルスを適当な間隔で与え、一過性に流れる内向き電流を観察する。灌流液の中に本発明化合物を添加し、内向き電流のピーク値に及ぼす影響を観察し、例えば $I C_{50}$ 値を求める。持続性ナトリウム電流を観察する場合は、灌流液にベラトリジンを $10 \sim 30 \mu\text{mole/L}$ 添加した後、保持電位を脱分極側にシフトする。この時に観察される持続的な内向き電流が持続性ナトリウム電流である。ベラトリジンを添加したまま灌流液中に本発明化合物をさらに加え、内向き電流に対する抑制作用を観察し、 $I C_{50}$ 値を求める。一過性ナトリウム電流/持続性ナトリウム電流に対する $I C_{50}$ 値に対する $I C_{50}$ 値の比を選択性の指標とする。本実験において、抑制比率が少なくとも4以上を示し、好ましくは7以上、更に好ましくは

10以上、特別に好ましくは20以上を示す。

本発明に用いられる選択的持続性ナトリウム電流遮断薬を効率的にスクリーニングするには、上記の方法と他の薬効薬理試験とを適宜組み合わせて行うことができる。例えば以下の例を参照して行われることが好ましい。

行程1：例えば後述の本発明実験例1に準じて、シナプトゾームにおけるバトラコトキシンの結合を抑制する強度を測定する。

行程2：例えば実験例2に準じて、単離心筋細胞においてベラトリンによる拘縮を抑制する薬物濃度（IC<sub>50</sub>）を測定する、および／または、実験例3に準じて神経細胞におけるベラトリンによる細胞内ナトリウム濃度の上昇を抑制する薬物濃度（IC<sub>50</sub>）を測定する。

行程3：例えば実験例4に準じて、動物モデルにおけるホルマリンテストにおいて疼痛反応を抑制する薬用量を測定する。

行程4：ペネットの方法、例えば実験例5に準じて、坐骨神経絞扼モデルにおいて傷害側で低下した機械的刺激に対する閾値を選択的に（即ち正常側の閾値には有意な影響を与えないで）上昇させる薬用量を測定する。

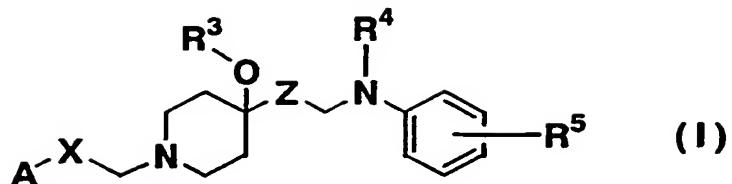
行程5：膜電位固定法、例えば実験例6に準じて、神経細胞における持続性ナトリウム電流を選択的に抑制することを確認する。

行程4と5とは順序は逆でもよい。

これらのパラメーターを判断の指標として薬物を選別することにより、望ましいプロファイルを有する薬物をスクリーニングすることができることは当業者にとって容易に理解される。

本事例に準じて、上記スクリーニング方法については、適宜他のin vitroやin vivoにおける薬理試験を置換、付加することも当業者に理解される範囲で可能である。

以下に本発明の式（I）で示される化合物について説明する。



(式中、AはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基または単環式芳香族複素環を表し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基または低級アルカノイル基からなる群から任意に選ばれる基を表し；R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；R<sup>5</sup>はエトキシ基またはi s o—プロポキシ基を表し；Xは、基：—CH(OH)—またはメチレン基を表し；Zは単結合または保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいメチレン基を表す。)。

本発明構造式中の基の定義において、

「単環式芳香族複素環」とは、ヘテロ原子を1または2個有する5員環、または6員環の芳香環を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし3個のいずれかを有する直鎖、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としてはメチル基、エチル基、プロピル基、i s o—プロピル基、シクロプロピル基が挙げられる。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、i

s o-プロポキシ基、シクロプロピルオキシ基が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、シクロプロピルチオ基が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、i s o-プロピルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、i s o-プロピルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、i s o-プロポキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基が挙げられる。

「低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基」とは、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいアミノ基を意味する。具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、i s o-プロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジーi s o-プロピルアミノ基、エチルメチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、エチルプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子上の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいカルバモイル基を意味する。具体的には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、i s o-プロピルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基」とは、スルファモイル基の窒素原子上の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されていてもよいスルファモイル基を意味する。具体的に

は、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、iso-プロピルスルファモイル基、シクロプロピルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、メチルプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

本明細書中の「保護されていてもよい水酸基」の保護基としては、メチル基・tert-ブチル基・ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基・tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、メトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルボネート系保護基が挙げられる。

本明細書中の「保護されていてもよいカルボキシル基」の保護基としては、メチル基・エチル基・tert-ブチル基・ベンジル基・ジフェニルメチル基・トリチル基等のアルキルエステル系保護基、トリメチルシリル基・tert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエステル系保護基等が挙げられる。

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

Aは、フェニル基、フリル基、チエニル基またはビリジル基であることが好ましく、フェニル基、フリル基、チエニル基であることがより好ましく、フェニル基であることがさらに好ましい。

R<sup>1</sup>は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、水酸基、カルボキシル基、メトキシ基、メチル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基またはアセチル基であることが好ましく、水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、メトキシ基

、メチル基、メチルチオ基またはアセチル基であることがより好ましく、水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基またはメチル基であることがさらに好ましい。水素原子、フッ素原子、塩素原子またはシアノ基であることが特別に好ましい。

$R^2$ は、水素原子またはフッ素原子もしくは塩素原子であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ の組み合わせとしては、 $R^1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、メトキシ基、メチル基、メチルチオ基またはアセチル基であり、 $R^2$ が水素原子であることが好ましく、 $R^1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基またはメチル基であり、 $R^2$ が水素原子であることがより好ましい。

$R^3$ は、水素原子またはメチル基であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

$R^4$ は、水素原子またはメチル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。

$R^5$ は、iso-プロポキシ基であることが好ましい。

$R^5$ の置換位置は、 $-NR^4-$ に対してパラ位（4位）であることが好ましい。

Xは、メチレン基であることが好ましい。

Zは、メチレン基であることが好ましい。

置換基の組み合わせとしては、Aが $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基・フリル基もしくはチエニル基であり； $R^1$ が水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、メトキシ基、メチル基、メチルチオ基またはアセチル基であり； $R^2$ が水素原子であり； $R^3$ が、水素原子またはメチル基であり； $R^4$ が、水素原子またはメチル基であり； $R^5$ が、エトキシ基もしくはiso-プロポキシ基であり；Xが基： $-CH(OH)-$ またはメチレン基であり；Zが単結合もしくは水酸基で置換されていてもよいメチレン基であることが好ましく、Aが $R^1$ 、 $R^2$ で置換されたフェニル基、無置換のフリル基もしくは無置換のチエニル基であり；R

<sup>1</sup>が水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基またはメチル基であり；R<sup>2</sup>が水素原子であり；R<sup>3</sup>が、水素原子またはメチル基であり；R<sup>4</sup>が、水素原子またはメチル基であり；R<sup>5</sup>が、エトキシ基もしくはi s o-プロポキシ基で、その結合位置が-NR<sup>4</sup>-に対してパラ位（4位）であり；Xが基：-CH(OH)-またはメチレン基であり；Zが単結合もしくは水酸基で置換されていてもよいメチレン基であることがより好ましい。

また、好ましい例として以下のものが含まれる。

4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-i s o-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オ

ル

1 - [2 - (3-クロロフェニル)エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (2-クロロフェニル)エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - (4-メチルフェニル)エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - (2-メチルフェニル)エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (4-フルオロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (3-フリル)エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] ピペリジン-4-オール

4 - [2 - [N-メチル-N - (4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル] - 1 - [2 - (2-チエニル)エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N - (4-エトキシフェニル) - N-メチルアミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N - (4-is o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N - (4-is o-プロポキシフェニル) アミノ] - 1-ヒドロキシエチル] ピペリジン-4-オール

1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4 - メトキシ-4 - [2 - [N-メチル-N - (4-is o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン

1 - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 4 - [N-メチル-N - (4-is o-プロポキシフェニル) アミノメチル] ピペリジン-4-オール

これらの化合物は、後述する塩を形成しうる。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があり、光学活性もしくは不活性なすべての立体異性体（エナンチオマーやジアステレオマー等）及び幾何異性体もしくは互変異性体などの各種異性体の混合物や単離されたものが本発明に包含される。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

本発明化合物（I）は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、キ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エ

チルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

これらの塩は常法、例えば、当量の本発明化合物と所望の酸あるいは塩基を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか溶媒を留去して集めることにより得ることができる。また、本発明化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩およびジ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

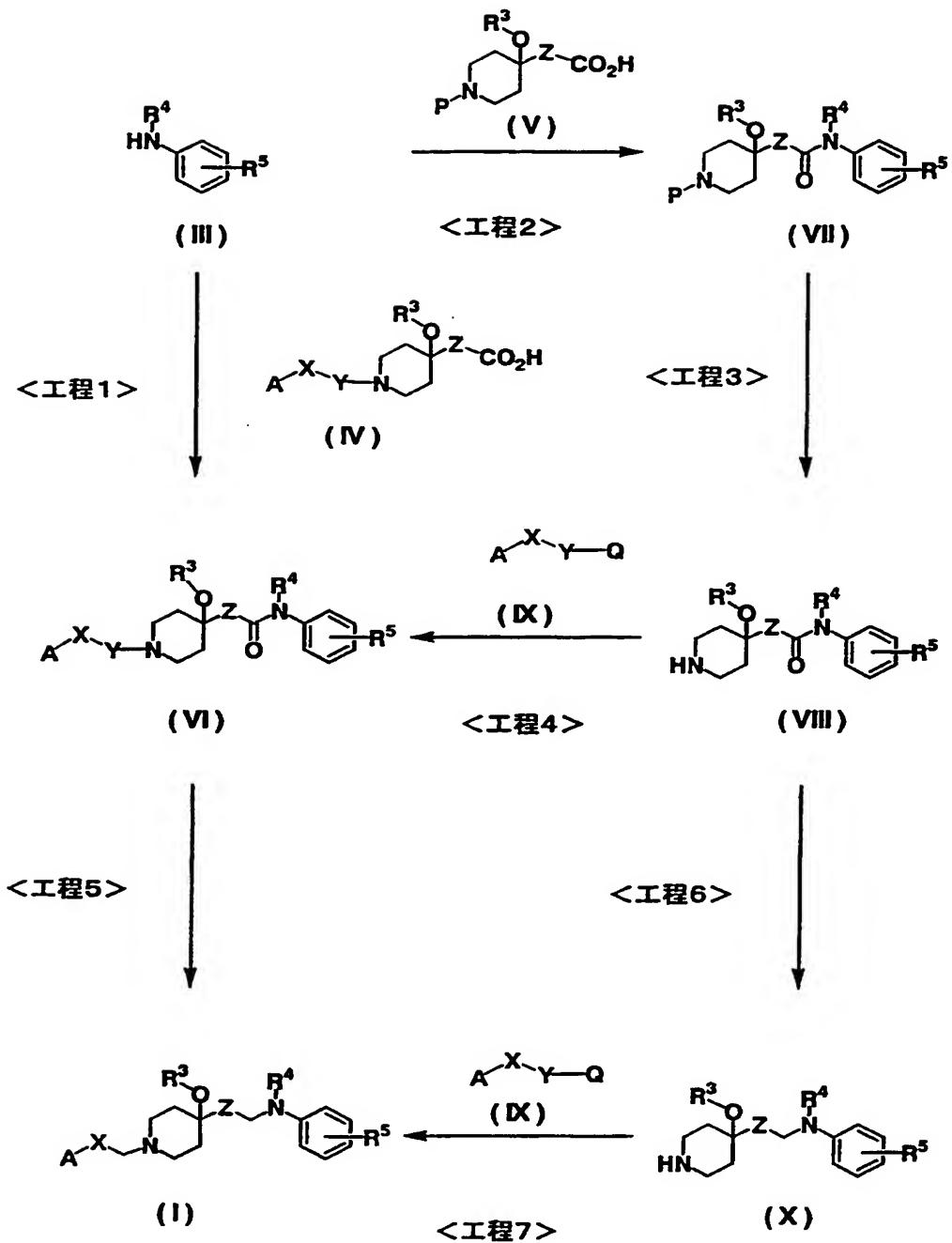
次に、本発明の化合物の製造方法を示し、各反応工程について説明する。以下の＜製造法1＞、＜製造法2＞、＜製造法3＞、＜製造法4＞において反応式および説明中の式（I）、（I）-a、（VI'）、（VII'）、（IX）、（X'）、（XI）、（XII）、（XIII）で表される化合物中のA、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W、P、Q、X、Y、Z、Z'の定義は、特に断らない限り、前記と同一である。

本発明化合物である式（I）で表される化合物またはその塩は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式（III）（式中R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同一の意味を表す）、式（IV）（式中A、R<sup>3</sup>、X、Y、Zは前記と同一の意味を表す）、式（V）（式中R<sup>3</sup>、P、Zは前記と同一の意味を表す）、式（XI）、式（XII）、式（XIII）、式（XIV）（式中A、R<sup>3</sup>、X、Y、Zは前記と同一の意味を表す）、式（XV）（式中R<sup>3</sup>、P、Zは前記と同一の意味を表す）、式（XVII）（式中A、X、Yは前記と同一の意味を表す）、式（XVIII）（式中Pは前記と同一の意味を表す）で表される化合物から以下に述べる＜製造法1＞、＜製造法2＞、＜製造法3＞、＜製造法4＞の各製造法またはこれらに準じて製造することができる。各製造法において、原料、中間体、生成物は、必要に応じて塩として扱うこともできる。

以下、各製造法を詳細に説明する。

＜製造法 1＞

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物および式 (IV) で表される化合物あるいは式 (V) で表される化合物から＜反応式 1＞の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式1

<工程1> 式 (III) で表される化合物と式 (IV) で表される化合物を、1 -

エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(水溶性カルボジイミド塩酸塩、WSC・HC1)・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の縮合剤を用い、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより式(VI)(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、X、Y、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物を製造することができる。

この反応は、オキシ塩化リン等の脱水剤等を用い、ピリジン・トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で行うこともできる。

また、式(VI)で表される化合物は、式(IV)で表される化合物を塩化チオニル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の溶媒中、あるいはピリジン・トリエチルアミン等の塩基性溶媒中、-20℃から反応混合物が還流する温度で式(III)で表される化合物と反応させることにより製造することも可能である。

式(VI)で表される化合物は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(VII)(式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、P、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(III)で表される化合物と式(V)で表される化合物から<工程1>の方法に従って製造することができる。保護基Pとしては、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)出版のティー・ダブリュ・グリーン(T. W. Green)およびピー・ジー・エム・ウツ(P. G. M. Wuts)編、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in O

rganic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の適当な保護基、例えばベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、tert-ブトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基などが挙げられる。

＜工程3＞ 式(VII)で表される化合物のピペリジン1位を脱保護することにより、式(VIII)（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Zは前記と同一の意味を表す）で表される化合物を製造することができる。

式(VII)で表される化合物のピペリジン1位の脱保護は、前記のプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の方法に準じて行うことができる。例えば、保護基Pがベンジル基・ベンジルオキシカルボニル基等の場合、パラジウム-炭素・酸化白金等を触媒として、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル、酢酸、水等の溶媒中、水素雰囲気下あるいはギ酸アンモニウムの存在下、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式(VIII)で表される化合物を製造することができる。また、保護基Pがtert-ブトキシカルボニル基等の場合は、アニソールの存在下または非存在下、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用い、0℃から反応混合物が還流する温度で脱保護を行うことにより、式(VIII)で表される化合物を製造することができる。

＜工程4＞ 式(VIII)で表される化合物と式(IX)で表される化合物との反応は、-Y-Qの種類により以下の方法で行うことができる。

(A法)

-Y-Qが一緒になってハロゲン化アルキルを表す場合には、式(VIII)で表される化合物と式(IX)で表される化合物を、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下あるいは非存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより式(VI)で表される化合物

を製造することができる。この時、触媒としてヨウ化ナトリウム等を用いることもできる。

(B法)

－Y－Qが一緒になってアルデヒドを表す場合には、式(VIII)で表される化合物と式(IX)で表される化合物を、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、酢酸等の酸触媒の存在下あるいは非存在下、適當な還元剤を用いて反応させることにより、式(VI)で表される化合物を製造することができる。一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用することができるが、中でも好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジ-*isopropyl*アルミニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が好ましく、－78℃から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で反応を行うことができる。

(C法)

－Y－Qが一緒になってカルボン酸を表す場合には、<工程1>の方法に従って式(VI)で表される化合物を製造することができる。

<工程5> 式(VI)で表される化合物を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジ-*isopropyl*アルミニウム、ボラン-硫化メチル錯塩・ボラン-テトラヒドロフラン錯塩を代表とするボラン錯塩等の還元剤を用い、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン・ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、式(I)で表される化合物またはその塩を製造することができる。式(VI)で表される化合物のうちYがカルボニル基をあらわす場合も、反応条件下に同時に還元されてメチレン基となる。

式(I)で表される化合物またはその塩は、式(VIII)で表される化合物を用いて以下に示す<工程6>、<工程7>に従って製造することもできる。

<工程6> 式(X) (式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Zは前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(VIII)で表される化合物から<工程5>の方法に従

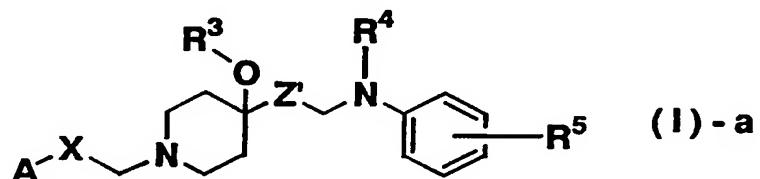
って製造することができる。

式(X)で表される化合物は、式(VII)で表される化合物を<工程5>の方法に従って還元した後、<工程3>の方法に従ってピペリジン1位の脱保護を行うことによって製造することもできる。

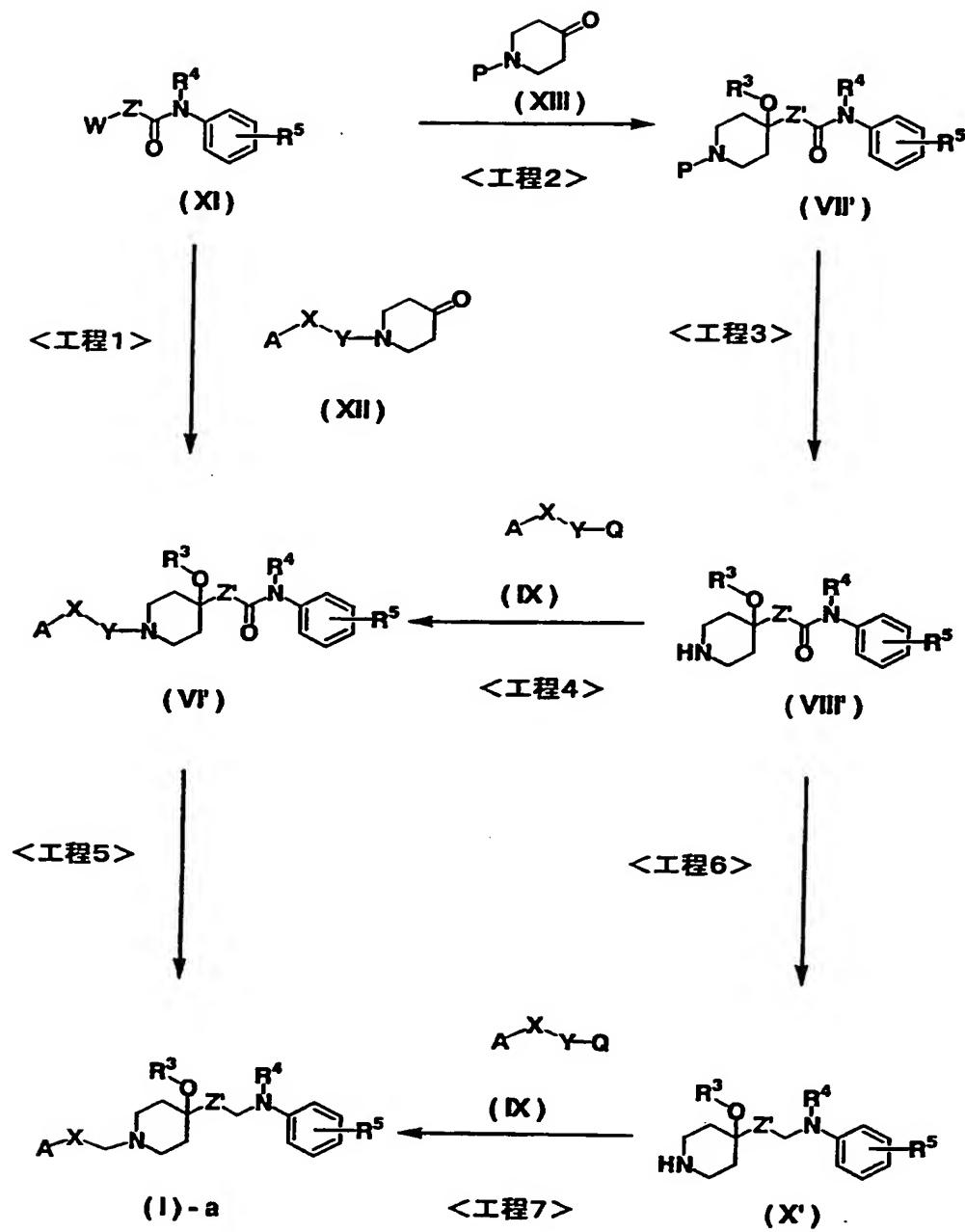
<工程7> 式(I)で表される化合物またはその塩は、式(X)で表される化合物と式(IX)で表される化合物から製造することができる。式(IX)において-Y-Qが一緒になってハロゲン化アルキルあるいはアルデヒドを表す場合には、それぞれ<工程4>のAまたはB法に従って製造することができる。-Y-Qが一緒になってカルボン酸を表す場合には、<工程4>のC法に引き続き生成したアミド結合を<工程5>の方法に従って還元することにより式(I)で表される化合物を製造することができる。

#### <製造法2>

式(I)においてZがZ'を表す場合の化合物を式(I)-aで表し、以下にその製造法を示す。



式(I)-aで表される化合物またはその塩は、式(XI)で表される化合物および式(XII)で表される化合物あるいは式(XIII)で表される化合物から<反応式2>の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式2

<工程1> 式 (VI') で表される化合物は、式 (XI) で表される化合物を式 (XII) で表される化合物に付加させた後、生成した水酸基を必要に応じてアルキ

ル化することにより製造することができる。式 (XI) で表される化合物のうち、Wが水素原子である化合物の場合には、付加反応は、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、-100°Cから室温で、式 (XI) で表される化合物をリチウムジ-iso-プロピルアミド・リチウムヘキサメチルジシラジド・カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド試薬、スズ (II) トリフラーート等に代表される有機金属試薬と反応させて金属エノラートとした後、-100°Cから室温で式 (XII) で表される化合物と反応させることにより行うことができる。

式 (XI) で表される化合物のうち、Wがハロゲン原子、好ましくは臭素原子である化合物の場合には、付加反応は、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、式 (XI) で表される化合物を亜鉛粉末と反応させて亜鉛化合物とした後、式 (XII) で表される化合物と反応させることにより行うことができる。

付加反応により生成する3級水酸基のアルキル化は、ジメチルホルムアミド・ジメチルイミダゾリドン等の反応に関与しない溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、-20°Cから反応混合物が還流する温度、好ましくは冰冷下から室温でヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて行うことができる。

式 (VI') で表される化合物は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式 (VII') で表される化合物は、式 (XI) で表される化合物および式 (XIII) で表される化合物から、<工程1>の方法に従って製造することができる。

<工程3> 式 (VIII') (式中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Z' は前記と同一の意味を表す) で表される化合物は、式 (VII') で表される化合物から、<製造法1>の<工程3>の方法に従って製造することができる。

<工程4> 式 (VI') で表される化合物は、式 (VIII') で表される化合物および式 (IX) で表される化合物から、<製造法1>の<工程4>の方法に従って製造することができる。

＜工程5＞ 式(I)-aで表される化合物またはその塩は、式(VI')で表される化合物から、＜製造法1＞の＜工程5＞の方法に従って製造することができる。

式(I)-aで表される化合物またはその塩は、式(VIII')で表される化合物から以下に示す＜工程6＞、＜工程7＞に従って製造することもできる。

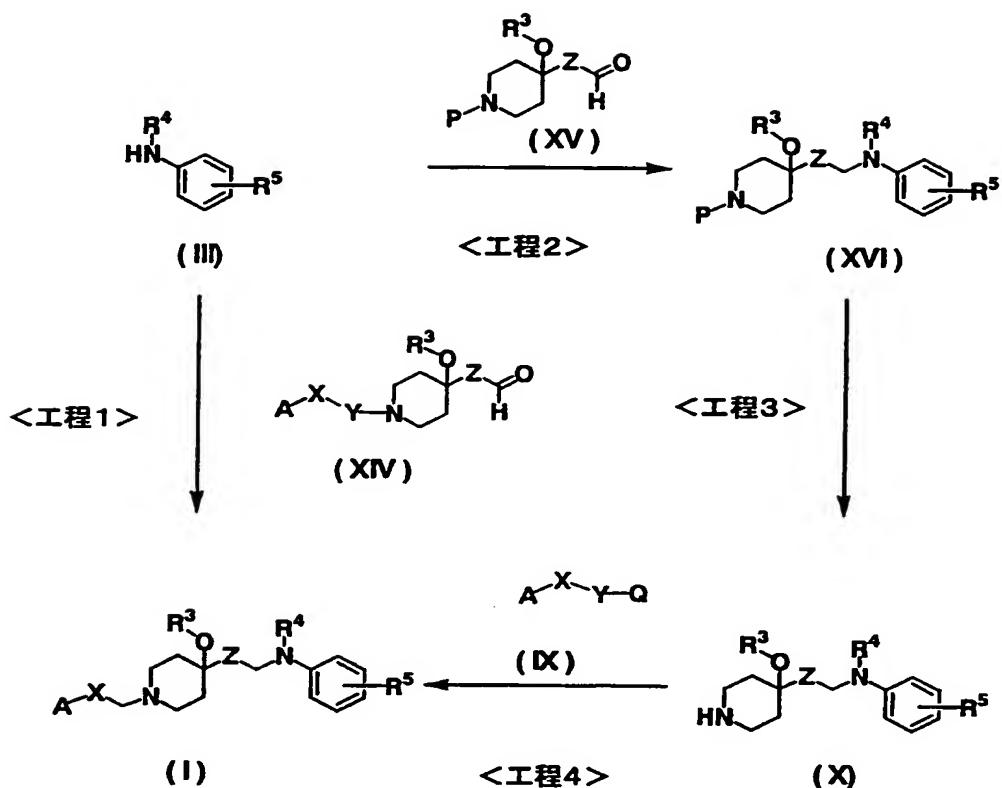
＜工程6＞ 式(X')で表される化合物は、式(VIII')で表される化合物から＜工程5＞の方法に従って製造することができる。

式(X')で表される化合物は、式(VII')で表される化合物を＜工程5＞の方法に従って還元した後、＜工程3＞の方法に従ってピペリジン1位の脱保護を行うことによって製造することもできる。

＜工程7＞ 式(I)-aで表される化合物またはその塩は、式(X')で表される化合物と式(IX)で表される化合物から＜製造法1＞の＜工程7＞の方法に従って製造することができる。

#### ＜製造法3＞

式(I)で表される化合物またはその塩は、式(III)で表される化合物および式(XIV)で表される化合物あるいは式(XV)で表される化合物から＜反応式3＞の各製造工程に従い製造することができる。



### 反応式3

＜工程1＞ 式（I）で表される化合物またはその塩は、式（III）で表される化合物および式（XIV）で表される化合物から、＜製造法1＞の＜工程4＞に記載したB法に従って製造することができる。

Yがカルボニル基を表す場合、引き続き＜製造法1＞の＜工程5＞の方法に従ってアミド結合の還元を行うことによって式（I）で表される化合物を製造することができる。

式（I）で表される化合物またはその塩は、以下に示す＜工程2＞、＜工程3＞、＜工程4＞に従って製造することもできる。

＜工程2＞ 式（XVI）（式中 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{P}$ 、 $\text{Z}$ は前記と同一の意味を表す）で表される化合物は、式（III）で表される化合物および式（XV）で表される化合物から、＜工程1＞の方法に従って製造することができる。

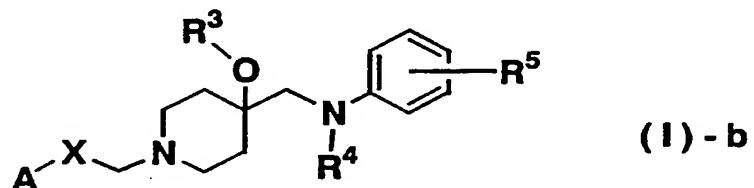
＜工程3＞ 式（X）で表される化合物は、式（XVI）で表される化合物から、

＜製造法 1＞の＜工程 3＞の方法に従って製造することができる。

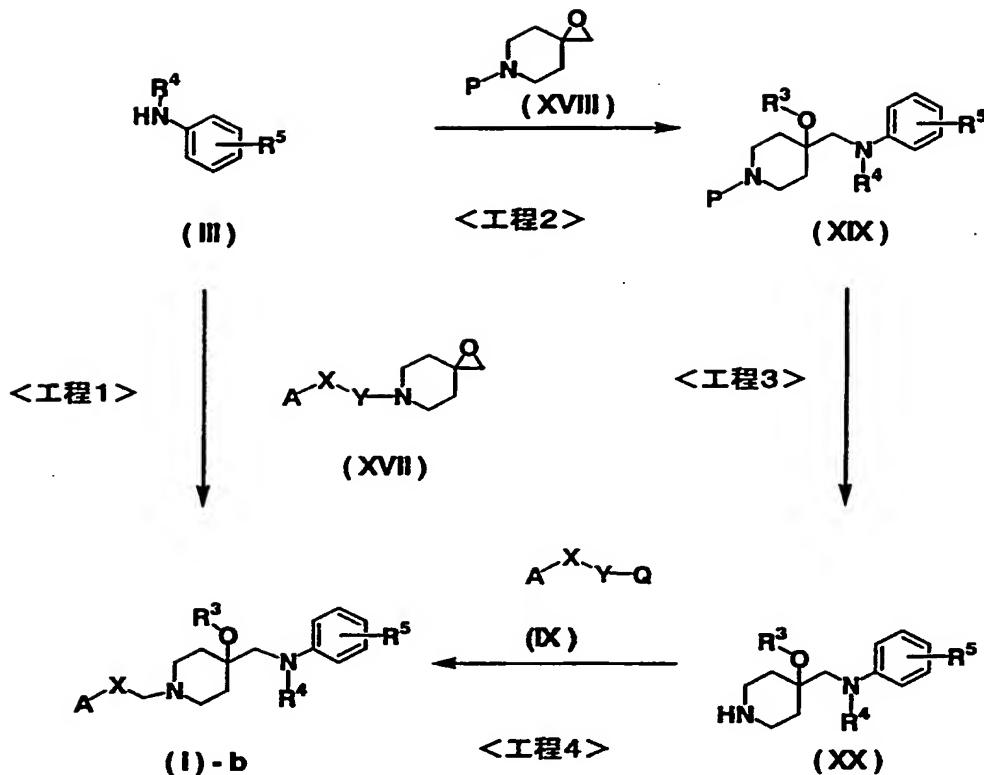
＜工程 4＞ 式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (X) で表される化合物および式 (IX) で表される化合物から＜製造法 1＞の＜工程 7＞の方法に従って製造することができる。

＜製造法 4＞

式 (I) で Z が単結合を表す場合の化合物を式 (I) - b で表し、以下にその製造法を示す。



式 (I) - b (式中 A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X は前記と同一の意味を表す) で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物および式 (XVII) で表される化合物または式 (XVIII) で表される化合物から＜反応式 4＞の各製造工程に従い製造することができる。



#### 反応式4

<工程1> 式 (I) - b で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物および式 (XVII) で表される化合物を酸触媒あるいは塩基触媒存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより製造することができる。また、ガリー・エイチ・ポスナー (Gary H. Posner) らのジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイティ (Journal of the American Chemical Society) 99巻、8208-8214頁、1977年に記載の方法に準じ、中性アルミナ存在下ジエチルエーテル中室温で反応させることにより製造することもできる。Yがカルボニル基を表す場合、引き続き<製造法1>の<工程5>の方法に従

ってアミド結合の還元を行うことによって式(I) - bで表される化合物を製造することができる。

式(I) - bで表される化合物またはその塩は、以下に示す<工程2>、<工程3>、<工程4>に従って製造することもできる。

<工程2> 式(XIX) (式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Pは前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(III)で表される化合物および式(XVIII)で表される化合物から、<工程1>の方法に従って製造することができる。

<工程3> 式(XX) (式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は前記と同一の意味を表す)で表される化合物は、式(XIX)で表される化合物から、<製造法1>の<工程3>の方法に従って製造することができる。

<工程4> 式(I) - bで表される化合物またはその塩は、式(XX)で表される化合物および式(IX)で表される化合物から<製造法1>の<工程7>の方法に従って製造することができる。

以上の各製造法により合成した各化合物のうち、式(I)、(I) - a、(I) - b、(XVI)、(XIX)で表される化合物のうち、R<sup>4</sup>が水素原子を表す場合には、ヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて、水酸化カリウム・水素化ナトリウム・炭酸カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン・ピリジン等の有機塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、R<sup>4</sup>が低級アルキル基である化合物に変換することができる。また、アルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を用い、<製造法1>の<工程4>に記載したB法に従って反応を行うことによってもR<sup>4</sup>が低級アルキル基である化合物に変換することができる。さらに、カルボン酸誘導体を用いて<製造法1>の<工程1>に記載した方法に準じてアシル化を行った後、<製造法1>の<工程5>の還元の操作を行うことにより、R<sup>4</sup>が低級アルキル基である化合物に変換することもできる。

また、式 (VI) 、式 (VII) 、式 (VI') 、式 (VII') で表される化合物のうち  $R^4$  が水素原子である化合物は、ヨウ化メチルに代表されるハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸に代表されるアルキル硫酸などのアルキル化剤を用いて、水酸化カリウム・水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、塩化メチレン・クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ベンゼン・ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0°C から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、アルキル化を行うことができ、 $R^4$  が低級アルキル基である化合物に変換することができる。

さらに、式 (I) 、式 (I) - a 、式 (I) - b 、式 (VI) 、式 (VII) 、式 (VI') 、式 (VII') 、式 (XVI) 、式 (XIX) で表される化合物のうちベンゼン環上に置換基としてアルコキシ基を有する化合物は、三臭化ホウ素あるいは臭化水素酸-酢酸などを用いて脱アルキル化した後、ジメチルホルムアミド・ジメチルイミダゾリドン等の反応に関与しない溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、-20°C から反応混合物が還流する温度、好ましくは冰冷下から室温で前述のアルキル化剤を用いてアルキル化を行うことによって、他のアルコキシ置換体に導くことができる。

以上の各製造法により合成した各化合物は、以下に示す方法に準じて、製造工程の各段階で変換することもできる。

$X$  がカルボニル基を表す場合、必要に応じて水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い、メタノール・エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、0°C から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、基:  $-CH(OH)-$  に変換することができる。

また、置換基として低級アルコキシカルボニル基を有する場合には、公知の方法、たとえばメタノール・エタノール等のアルコール系溶媒中、水酸化リチウム・水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液存在下に室温から反応混合物が還流する温度で加水分解することによりカルボキシル基へと変換することができ、さらに前述の (C 法) に記載した方法に準じて縮合反応を行うことにより低級アルキル基でモノ-もしくはジ-置換されていてもよいカルバモイル基へと変換すること

ができる。

さらに、上記の各方法により製造される各化合物のうち、芳香環上に置換基としてハロゲン原子、好ましくは臭素原子を有する場合には、公知の方法、たとえばシアノ化銅 (I)・シアノ化カリウム等を用い、ジメチルホルムアミド・ジメチルスルホキシド・ジメチルイミダゾリドン等の極性非プロトン性溶媒等の反応に関与しない溶媒中で室温から反応混合物が還流する温度で反応させることにより臭素原子をシアノ基へと変換することができる。この反応は、触媒として酢酸パラジウムに代表されるパラジウム錯体やテトラキストリフェニルホスフィンニッケルに代表されるニッケル錯体等の遷移金属錯体を用いることもできる。シアノ基はさらに、ジエチルエーテル・テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、アルキルマグネシウムプロミド・アルキルリチウム等に代表される有機金属化合物と-100°Cから室温で反応させることにより低級アルカノイル基へと変換することもできる。

上記の各製造法により合成した各化合物に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の反応性基がある場合には、各製造工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えば前述のプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版、1999年の総説に記載の方法により行うことができる。

上記各製造法で使用する中間体のうち、式 (XII) で表される化合物は公知の方法に準じて製造することができ、たとえば、4-ビペリドンまたはその等価体と式 (IX) で表される化合物とを<製造法 1>の<工程 4>に記載した方法に準じて反応させることにより製造でき、また、下記式 (XXI)



(式中、A、Xは前記と同一の意味を表す。) で表される化合物から、ウエジ (Hueg i) らは論文 (ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 26巻、42頁、1983年) に準じて反応を行うことに

より、Yがメチレン基である式(XII)の化合物を製造できる。

また、式(IV)および式(V)で表される化合物は、式(XII)および式(XIII)で表される化合物と所望の置換基を有する酢酸もしくはその保護体を<製造法2>に記載した方法に準じて反応させることにより製造することができる。

#### 実験例

以下に実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

#### 実験例1

##### [ラット脳シナプトソームにおけるバトラコトキシン結合阻害活性]

キャテラル(Catterall)らの方法(ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリィ(J. Biol. Chem.) 256巻、17号、8922頁、1981年)に準じて行った。即ち、ラット脳より調製したシナプトソーム膜を含むHEPES/Tris-HCl pH 7.4の緩衝液に、終濃度で1.5nMトリチウム標識バトラコトキシンA20-アルファーベンゾエート、100μMペラトリジンおよび被験化合物を含む緩衝液を加え、37℃、30分間インキュベートした。次いで氷冷洗浄緩衝液を加え、GF-Cフィルター(ワットマン)を通過させて濾過した。フィルターは洗浄液で3回洗浄した後、シンチレーションカウンターにてフィルター結合放射活性を測定した。プロピット法により、放射性リガンドの特異結合を50%阻害する被験化合物の濃度をIC<sub>50</sub>値(μmol/L)として求めた。結果を表1に示した。なお、本実験系において対照薬物のIC<sub>50</sub>値は、カルバマゼピン300μmol/L以上、メキシレチン17μmol/L、フェニトイン51μmol/Lであった。

表1 シナプトソームにおけるバトラコトキシン結合阻害活性

実施例化合物	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
50	0.30
51	0.61
55	0.28

既存のニューロパシー性疼痛の治療薬に比し、著しく強いバトラコトキシン結合阻害活性を示し、ナトリウムチャネルに対して高い親和性を有することが明らかとなった。

## 実験例 2

### [ベラトリンによる単離心筋の拘縮に対する抑制作用]

ドンク (D o n c k) らの方法 (Life · Sciences (L i f e S c i . ) 38巻、765頁、1986年) に従って行った。即ち、ラットからランゲンドルフ法により摘出した心臓を酵素処理し、単離心筋細胞を得た。ポリーリジンでコーティングした48ウェルマルチプレート (3548、COSTER) に  $1 \times 10^4$  cells/ウェルの心筋細胞を播種し、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>通気条件下、37°C、1時間インキュベートし、細胞を接着させた。そして、被験化合物を加え、30分間処置した後、終濃度100 μg/mLになるようにベラトリンを添加し、5分後の形態変化を撮影した。棒状から球状への細胞形状の変化をベラトリンによる拘縮とし、被験化合物の抑制効果を IC<sub>50</sub>値としてプロピット法により算出した。結果を表2に示す。

表2 ベラトリンによる単離心筋の拘縮に対する抑制作用

実施例化合物	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
50	1.51
51	1.56
55	1.34
86	1.65

ベラトリンはベラドンナアルカロイドの混合物で、ベラトリンを単離心筋細胞に添加すると、正常な棒状細胞は拘縮して球状となる。ベラトリンは心筋細胞に存在するナトリウムチャネルの不活性化を抑制して持続性ナトリウム電流を発生させることにより、最終的に拘縮を引き起こす (ドンク (D o n c k) ら、前出)。本発明化合物はベラトリンによる単離心筋細胞の拘縮を抑制することから、

持続性ナトリウム電流を抑制することが示唆された。

#### 実験例3 [細胞内ナトリウム濃度の測定]

実験例2の試験方法の代わりに、本実験例の手法も用いることも可能である。ルス (R u s s) らの方法 (フリューガー・アーカイブ・ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Pflügers Archiv. Eur. J. Physiol.)、433巻、26頁、1996年) に準じて行った。細胞には、ラット、モルモット、ウサギなどの哺乳動物から単離した心筋細胞または神経細胞、または、ニューロblastoma (neuroblastoma) などの株細胞を用いることができるが、ニューロblastomaを用いた。細胞内ナトリウム濃度は、フォトマルチプライヤーを接続した蛍光顕微鏡システムまたはビデオ画像解析装置を用いて、SBFI色素の蛍光を測定して行った。細胞をSBFIアセトキシメチルエステルとブルロン酸 (pluronic acid) を含む保存液でインキュベーションし、細胞内にSBFIを負荷した。負荷の後、細胞を測定用浴槽液を満たした顕微鏡ステージ上の浴槽に移し、細胞に340 nmおよび380 nmの励起光を照射し、500から530 nmの蛍光を記録した。ふたつの励起光による蛍光の比を求め、細胞内ナトリウム濃度とした。浴槽液にベラトリジンを終濃度30  $\mu$ mol/Lとなるように添加した後、持続性ナトリウム電流活性化の結果、上昇する細胞内ナトリウム濃度を観察した。本発明化合物は、ベラトリジン添加の10分前に0.1~100  $\mu$ mol/Lの濃度で添加し、細胞内ナトリウム濃度の上昇抑制率を計算したところ濃度依存的に明確な上昇抑制を認めた。

#### 実験例4

##### [ラットホルマリン誘発疼痛反応に対する抑制効果]

ドーク (D o a k) らの方法 (ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.) 281巻、311頁、1995年) に従って行った。即ち、ラットの左足蹠に、0.5%ホルマリン溶液 25  $\mu$ Lを皮下注入し、直後より始まる注入足に対する舐める、噛む行動の持続時間

をストップウォッチで計測し、5分間毎にそれらの積算値を記録した。ホルマリン誘発により二相性の特徴ある疼痛反応が認められ、誘発後10分以内に認められた疼痛を第1相、10分より45分までに認められた疼痛を第2相の疼痛反応とした。被験化合物はホルマリン注入30分前に経口投与した。そして、被験化合物のホルマリン誘発による疼痛反応に対する抑制率を次式により求め、結果を表3に示した( $n=2\sim6$ )。ちなみに、対照薬物であるカルバマゼピン50mg/kgの経口投与は、第1相における疼痛反応を52%抑制し、第2相における反応を59%抑制した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [ (P\text{R}_{\text{control}} - P\text{R}_{\text{test}}) / P\text{R}_{\text{control}} ] \times 100$$

但し、  
P R<sub>test</sub> : ホルマリン+被験化合物投与群疼痛反応時間 (秒)  
P R<sub>control</sub> : ホルマリン誘発対照群疼痛反応時間 (秒)

表3 ラットホルマリンテスト誘発疼痛反応に対する抑制効果

実施例化合物	用量 (mg/kg)	疼痛反応抑制率 (%)	
		第1相	第2相
50	10	44	64
51	10	46	67
55	10	30	55
56	10	40	70
58	10	29	56
60	10	61	92
65	10	93	96
84	10	23	49
86	10	19	62
90	10	55	65
96	10	74	69

以上により、本発明化合物はホルマリン誘発による疼痛反応を抑制する効果を示した。

#### 実験例 5

##### [ラット坐骨神経絞扼モデルにおける有効性]

ベネット (Bennett) らの方法 (ペイン (Pain) 33巻, 87頁, 1988年) に従って坐骨神経絞扼モデルを作成した。即ち、ラットをペントバルビタールナトリウム 40 mg/kg, i. p. で麻酔し、皮膚を切開後、左大腿二頭筋を鈍性切開した。坐骨神経を周辺組織より剥離し、手術用クロミックガット (4-0) にて約 1 mm 間隔で 4箇所緩く絞扼した後、手術部位を縫合して飼育ケージに戻して飼育した。なお、偽手術群は、坐骨神経を剥離するまでの同様の処置を行った。坐骨神経絞扼手術の 2 週間以降に、フォンフライフィラメント (von Frey filament) を用いて機械的刺激に対する反応閾値を測定した。坐骨神経絞扼ラットに被験化合物を溶媒 (0.5% ヒドロキシ

プロピルメチルセルロース水溶液) に溶解または懸濁して経口投与した 1 時間後に、剛性強度の低い順にフィラメントを足底 (踵付近から中央部) に押し当て、挙上反応を示した強度を反応閾値 (カットオフ: 28. 84 g) とした。結果を表4に示した (n=8)。

表4 ラット坐骨神経絞扼モデルに対する有効性

手術	投与化合物	用量 (mg/kg)	平均反応閾値 (g)	
			傷害(左足)側	正常(右足)側
偽手術	—	—	16. 43	16. 43
絞扼	溶媒のみ	—	6. 77*	16. 43
絞扼	実施例 5.1	2. 5	8. 33	16. 43
絞扼	実施例 5.1	5	12. 63*	16. 43
絞扼	実施例 5.1	10	15. 58**	16. 85
絞扼	カルバマゼピン	50	8. 97	19. 85
絞扼	カルバマゼピン	100	19. 43**	27. 13

偽手術対照群と溶媒のみの対照群との間の有意差 (T検定) を\*P<0. 05で示し、溶媒のみの対照群と各薬物投与群との有意差 (Dunnett法) を\*P<0. 05、\*\*P<0. 01で示した。

本試験において、坐骨神経を絞扼した傷害側のみに、刺激に対する顕著な反応閾値の低下、すなわちアロディニアが認められた。本発明化合物は、坐骨神経を絞扼した傷害側の反応閾値を有意に上昇させたが、正常側の反応閾値にはほとんど影響を与えたなかった。一方、カルバマゼピンは傷害側だけでなく正常側の反応閾値も有意に上昇させた。したがって、本発明化合物は、神経の損傷部位に選択性的な鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

#### 実験例 6 [一過性ナトリウム電流と持続性ナトリウム電流に及ぼす影響 (膜電位固定法) ]

ヴエルドンク (Verdonck) らの方法 (ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、203巻、371頁、1991年) に準じて行った。細胞にはニューロblastoma (neu

roblastoma) を用いた。細胞を灌流液で満たした記録用チャンバーに播き、微小ガラス管を用いた膜電位固定法により、全細胞からの記録を行った。ナトリウム電流以外の電流、カリウム電流は微小ガラス管内に添加したセシウムイオンで、カルシウム電流は灌流液に添加したコバルトイオンで除去した。一過性ナトリウム電流を測定する場合は、保持電位から脱分極パルスを適当な間隔で与え、一過性に流れる内向き電流を観察した。灌流液の中に実施例 5 1 の化合物を添加し、内向き電流のピーク値に及ぼす影響を観察した結果、5.3  $\mu$ M の濃度で 18 % の抑制が認められた。持続性ナトリウム電流を観察する場合は、灌流液にベラトリジンを 100  $\mu$ mol/L 添加した後、保持電位を脱分極側にシフトし、持続的な内向き電流すなわち持続性ナトリウム電流を記録した。ベラトリジンを添加したまま灌流液中に実施例 5 1 の化合物をさらに加え、内向き電流に対する抑制作用を観察した。この結果、実施例 5 1 の化合物の抑制により 18 % の抑制が期待される濃度は 7.2  $\mu$ M となった。従って、選択性、すなわち、持続性ナトリウム電流に対して一定の抑制が観察される濃度／一過性ナトリウム電流に対して一定の抑制が観察される濃度の比は、7.4 となった。

#### 実験例 7 [毒性試験]

6 週齢の C r j : C D (S D) I G S ラットの雌に実施例 5 1 の化合物を 5 および 10 mg / kg / 日の用量で 1 日 1 回 14 日間強制経口投与したところ、投与終了まで死亡例はなく、体重および一般症状にも異常は認められなかった。また、病理組織学的検査においても異常な所見は認められなかった。

以上の実験例から、本発明化合物は、ナトリウムチャネルに対して高い親和性を有し、ナトリウムチャネルに対する毒素として知られるベラトリジンの作用に対して拮抗することが明らかとなった。経口投与で、ラットホルマリン誘発による疼痛反応を顕著に抑制し、ニューロパシー性疼痛のモデルであるラット坐骨神経絞扼モデルにおいては、傷害側選択性鎮痛効果を示した。膜電位固定法により細胞レベルでの持続性ナトリウム電流の選択性抑制作用が確認される。また、毒性試験において何ら異常が認められなかったことから、本発明化合物の低い毒性が示された。

また、本発明化合物には、薬効用量において心電図のP Q間隔やQ R S幅に対する影響もほとんどないことから心臓に対する毒性も低いことが示された。

したがって、本発明化合物は、動物の疼痛モデル、ニューロパシー性疼痛モデルに奏効し、正常の疼痛反応閾値にほとんど影響を及ぼさなかったことから、臨床面においても、既存薬とは異なる中枢症状、消化管障害などの副作用の少ないニューロパシー性疼痛治療薬として期待できる。とりわけ経口投与可能な当該ニューロパシー性疼痛治療薬として期待できる。

ナトリウムチャネルに作用する脂溶性毒素には、バトラコトキシン、ペラトリジン、ペラトリン（ペラトリジンおよび類縁物質を含む混合物）、アコニチンなどが知られているが、これらの毒素は神経や心筋などの興奮性細胞におけるナトリウムチャネルの不活性化を抑制することにより、持続的なナトリウム電流を誘発する。従って、本発明化合物は、持続性ナトリウム電流を抑制することにより、ペラトリンの作用に拮抗したとすることを膜電位固定法より証明した。さらに、本発明化合物は、ニューロパシーモデル動物において、ニューロパシーを起した肢でのみ刺激に対するアロディニアを抑制し、正常の肢での刺激に対する反応閾値を変化させなかった。一方、カルバマゼピンやメキシレチンなどの汎用されているナトリウムチャネル遮断薬は、一過性ナトリウム電流と持続性ナトリウム電流の選択性が低くアロディニアを抑制する用量で、同時に正常肢での反応閾値も上昇させた。これらは、我々の見出した化合物が選択性な持続性ナトリウム電流遮断薬であり、一方、汎用されているナトリウムチャネル遮断薬は持続性ナトリウム電流に選択性でないことを示す特徴的な成績である。持続性ナトリウム電流は興奮性細胞における細胞膜の異常な興奮性に多大な影響を与えていていると考えられているので、本発明化合物は、傷害された神経細胞における過剰興奮や異常な自発興奮を抑制して鎮痛効果、特にニューロパシー性疼痛に対する鎮痛効果を示したものと考えられた。

以上のように、我々は選択性な持続性ナトリウム電流遮断薬を見出し、従来のナトリウムチャネル遮断薬が持続性ナトリウム電流に選択性ではないことを示す成績を得た。すなわち、我々は選択性な持続性ナトリウム電流遮断薬を始めて見出

し、ニューロバシー性疼痛モデルにおいて有効であること、正常な神経には作用せず傷害された神経において作用することを確認した。このような特徴により、本発明化合物はニューロバシー性疼痛治療において大きな利点を有することが示される。従来のナトリウムチャネル遮断薬は、一過性ナトリウム電流を阻害することにより正常状態における神経活動を抑制し、中枢症状や消化管症状などの時には心臓への副作用を引き起こしていると考えられる。選択的な持続性ナトリウム電流遮断作用を持つ化合物は一般的に、傷害された神経における過剰興奮や異常な自発興奮を選択的に抑制することが可能となり、副作用を示すことなく、ニューロバシー性疼痛治療に安全に使用できる薬剤となる。

本発明化合物を含む選択的持続性ナトリウム電流遮断薬は、痛覚過敏、アロディニア、自発痛などの症状を示す以下の疼痛疾患、例えば、中枢性のニューロバシー（例えば、脊髄の傷害により生じ得る）、末梢性のニューロバシー（例えば、反射性交感神経性ジストロフィー症（R S D））、急性期帯状疱疹に伴う疼痛および帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロバシーに伴う疼痛、三叉神経痛、術後痛、癌性疼痛、腰痛関連ニューロバシー、肩関節周囲炎、脊髄損傷後疼痛、視床痛、下肢痛、カウザルギー、反射性交感神経性萎縮症、慢性頭痛、歯痛、変形性関節症、関節炎、リウマチに伴なう疼痛などの治療、あるいは予防に使用できるが、それらに限定されない。また、これらの慢性疼痛疾患における時間経過に伴なう徴候の悪化を防止または阻害する目的にも使用できる。

また、本発明化合物を含む選択的持続性ナトリウム電流遮断薬は、ナトリウムチャネルに対して高い親和性を持ち、持続性ナトリウム電流を抑制することから、神経痛や頭痛のみならず、痙攣、癲癇、痴呆（脳血管性、老人性）、脳梗塞急性期、脳出血、一過性脳虚血、くも膜下出血、頭部外傷、脳手術後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳血管障害、アトピー性皮膚炎、腎不全透析時の搔痒性疾患、過敏性腸症候群、尿失禁などにも使用できるが、これらに限定されない。

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の選択的持続性ナトリウム電流遮断薬、例えば本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例え

ば乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類（マンニトール、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール）、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル）、等張化剤（例えばグリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖）、pH調節剤（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液）、安定化剤（例えば糖、糖アルコール、キサンタンガム）、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、d 1- $\alpha$ -トコフェノール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例えばバニリン、1-メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン）、吸収促進剤（例えばグリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン）、ゲル化剤、懸濁化剤、界面活性剤または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることが出来る。

種々の剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、坐剤、注射剤、舌下投与剤、内服用の液剤・粉剤・懸濁剤、鼻腔投与剤、徐放化製剤等があげられる。また、経口投与の他、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、神経周囲投与、硬膜外投与、硬膜下腔内投与、脳室内投与、直腸内投与、鼻腔内投与等により患者に投与し得る。また軟膏剤、クリーム剤、ゼリー状剤、ゲル剤、塗布剤、貼付剤（テープ剤、パッチ剤、パップ剤）、外用液剤、外用懸濁化剤、スプレー剤等の外用剤としても使用されうる。また、疼痛を感じた時に患者自身が直ちに鎮痛薬を投与できる patient-controlled analgesia (PCA) 専用インフューザや簡易インフューザによる投与等のような手法を用いることもできる。

本発明の投与量は、通常成人1日当たり0.1mg～1.0g好ましくは0.5mg～0.5gであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

全量を1回あるいは2～6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

#### 実施例

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル（NMR）はジェオルJ NM-EX270（JEOL J NM-EX270）FT-NMR（データに\*を表示、日本電子（株）製）またはジェオルJ NM-LA300（JEOL J NM-LA300）FT-NMR（日本電子（株）製）を、赤外吸収スペクトル（IR）はホリバ（HORIBA）FT-200またはFT-720（いずれも（株）堀場製作所製）を、融点はメトラー（Mettler）FP80またはFP90（いずれもメトラー（株）製）をそれぞれ用いて測定した。

#### （実施例1）

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞4'-isopropoxyphenyl-1-(2-phenylpropyl)piperazine-4-olの合成

4-isopropoxyphenyl-1-(2-phenylpropyl)piperazine (151.6g) およびトリエチルアミン (153.7mL) の塩化メチレン (1L) 溶液に、氷水冷下に内温10～15℃で塩化アセチル (78.4mL) の塩化メチレン (200mL) 溶液を滴下した。氷水冷下に30分間、室温で60分間攪拌後、反応液を水に注ぎ塩化メチレンで抽出した。有機層を1N塩酸、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエーテルを加えて結晶して標記化合物 (191.5g)を得た。

＜工程2＞N-メチル-4'-isopropoxyphenyl-1-(2-phenylpropyl)piperazine-4-olの合成

水酸化カリウム (71.7g) をジメチルスルホキシド (160mL) に懸濁させ、工程1で得られた化合物 (161.5g) のジメチルスルホキシド (32

0 mL) 溶液を加えて、窒素雰囲気下に室温で20分間、50°Cで30分間攪拌した。これに氷水冷下、ヨウ化メチル(62.2 mL)を滴下して加えた後、同温で10分間、室温で3時間、35~40°Cで1.5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物(166.1 g)を得た。

＜工程3＞ N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシペリジン-4-イル)アセトアミドの合成  
ジ-isopropylamin(44.3 mL)およびn-ブチルリチウム(1.6 Mヘキサン溶液；196 mL)から調製したリチウムジ-isopropylaminの無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液に、工程2で得られた化合物(62.0 g)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-25~-20°Cで加え、-25°Cで30分間攪拌した。ここに、1-ベンジルピペリジン-4-オン(56.6 g)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-25~-20°Cで加え、-25°Cで10分間攪拌した。室温までゆっくり昇温し、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエーテルを加えて結晶化することにより標記化合物(83.8 g)を得た。

＜工程4＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

窒素雰囲気下、工程3で得られた化合物(76.6 g)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を氷水で冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯塩テトラヒドロフラン溶液(1M；800 mL)を少しづつ加え、そのままの温度で30分間、室温で3時間攪拌した。氷水冷下、メタノール(120 mL)を少しづつ加えた後、10%塩酸-メタノール溶液(160 mL)を加えpHを1以下に調整し、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて結晶化した。得られた結晶を1N塩酸に溶解しエーテルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えてpHを9以上とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標

記化合物 (71.3 g) を得た。

＜工程5＞ 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxystyryl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程4で得られた化合物 (67.0 g) のメタノール (335 mL) 溶液にギ酸 (39.6 mL) および10%パラジウム-炭素 (3.35 g) を加えて、窒素雰囲気下に3時間加熱還流した。ギ酸 (19.8 mL) および10%パラジウム-炭素 (3.35 g) を追加し2時間加熱還流した。セライトを用いて触媒を濾別し、濾液にギ酸 (19.8 mL) および10%パラジウム-炭素 (3.35 g) を加えて2時間加熱還流した。放冷後、触媒を濾別し、濾液に氷水冷下、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (315 mL) を加え、さらに飽和重曹水でpHを9以上に調整した後、減圧下に濃縮した。残渣に塩化メチレンを加えて終夜攪拌した。無水硫酸ナトリウムを加えて攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル: メタノール=8:2) で精製することにより標記化合物 (33.4 g) を得た。

＜工程6＞ 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxystyryl)アミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの合成

工程5で得られた化合物 (3.7 g) の無水塩化メチレン (130 mL) 溶液に氷水冷下、50%フェニルアセトアルデヒド 2-プロパノール溶液 (6.1 g)、酢酸 (2.6 mL)、次いでトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (10.7 g) を加え、アルゴン雰囲気下、1時間攪拌した。さらに室温で2時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄した後、希塩酸で抽出した。次いで水層を酢酸エチルで洗浄後、1 N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックス NH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1

：4）で精製することにより標記化合物（4. 5 g）を得た。

実施例1の工程5で得られた化合物を用い、実施例1の工程6と同様にして以下の化合物を合成した。

（実施例2）

1-[2-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

（実施例3）

1-[2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

（実施例4）

1-[2-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

（実施例5）

4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-メチルスルフィニルフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

（実施例6）

1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例1の工程5で得られた化合物（0. 29 g）の無水ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に4-フルオロフェネチルクロリド（0. 24 g）、炭酸カリウム（0. 21 g）およびよう化ナトリウム（0. 04 g）を加え、70～80°Cで2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>〕(溶出溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4~1:3)で精製することにより標記化合物(0.27g)を得た。

実施例6と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例7)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-nitrophenyl)エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例8)

1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例9)

1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

〈工程1〉 1-(3-フルオロフェニル)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例1の工程5で得られた化合物(0.50g)および3-フルオロフェニル酢酸(0.29g)の無水塩化メチレン(5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.36g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>〕(溶出溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4~酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(0.52g)を得た。

＜工程2＞ 1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(0.51g)の無水テトラヒドロフラン(9mL)溶液にボランー硫化メチル錯塩(10M; 0.7mL)を加え、2時間加熱還流した。放冷後、メタノール(3mL)および10%塩酸-メタノール溶液(5mL)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、飽和重曹水を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>W</sup>; Chromatorex NH<sup>W</sup>] (溶出溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:3~酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(0.44g)を得た。

実施例9の工程1および工程2と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例10)

1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 1-(2-フルオロフェニル)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程2＞ 1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例11)

1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-iso-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 1-(4-クロロフェニル)アセチル-4-[2-[N-メチ

ル-*N*-〔4-*isopropoxy*シフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

〈工程2〉 1-〔2-〔4-クロロフェニル〕エチル〕-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

(実施例12)

1-〔2-〔3-クロロフェニル〕エチル〕-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

〈工程1〉 1-〔(3-クロロフェニル)アセチル-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

〈工程2〉 1-〔2-〔3-クロロフェニル〕エチル〕-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

(実施例13)

1-〔2-〔2-クロロフェニル〕エチル〕-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

〈工程1〉 1-〔(2-クロロフェニル)アセチル-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

〈工程2〉 1-〔2-〔2-クロロフェニル〕エチル〕-4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕ピペリジン-4-オール

(実施例14)

4-〔2-〔*N*-メチル-*N*-〔4-*isopropoxy*プロポキシフェニル〕アミノ〕エチル〕-1-〔2-〔4-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕エチル〕ピペ

リジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ビペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

(実施例15)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ビペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

(実施例16)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]ビペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

(実施例17)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]

】エチル] - 1 - [2 - (3-ニトロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [(3-ニトロフェニル) アセチル] ピペリジン-4-オール

＜工程2＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (3-ニトロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例18)

4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (2-ニトロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [(2-ニトロフェニル) アセチル] ピペリジン-4-オール

＜工程2＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (2-ニトロフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例19)

4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (4-メチルフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [(4-メチルフェニル) アセチル] ピペリジン-4-オール

＜工程2＞ 4 - [2 - [ N-メチル-N - (4 - is o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (4-メチルフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

## (実施例20)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[3-メチルフェニル]アセチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例21)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(2-メチルフェニル)アセチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

## (実施例22)

1-[2-(4-bromophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 1-(4-bromophenyl)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 1-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例23)

1-[2-(3-プロモフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 1-(3-プロモフェニル)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 1-[2-(3-プロモフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例24)

1-[2-(2-プロモフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 1-(2-プロモフェニル)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 1-[2-(2-プロモフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例25)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isoo-プロポキシフェニル)アミノ]エチル]-1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-オール

ニル) アミノ] エチル] - 1 - [ (4-トリフルオロメトキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-オール

<工程2> 4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ (4-トリフルオロメトキシフェニル) エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例26)

4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] ethyl] ピペリジン-4-オール

<工程1> 4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ [ 4 - (メチルチオ)フェニル] acetyl] ピペリジン-4-オール

<工程2> 4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] ethyl] ピペリジン-4-オール

(実施例27)

4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ (4-methylsulfonyl)phenyl] ethyl] ピペリジン-4-オール

<工程1> 4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ (4-methylsulfonyl)phenyl] acetyl] ピペリジン-4-オール

<工程2> 4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ (4-methylsulfonyl)phenyl] ethyl] ピペリジン-4-オール

(実施例28)

4 - [ 2 - [ N-メチル-N- (4-isopropoxy)phenyl] amino] ethyl] - 1 - [ 2 - [ (4-sulfamoyl)phenyl] ethyl] ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxypyridin-2-yl)アミノ]エチル]-1-[4-(4-sulfamoylmethyl)フェニル]アセチル]ビペリジン-4-オール

＜工程2＞ 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxypyridin-2-yl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-sulfamoylmethyl)フェニル]エチル]ビペリジン-4-オール

(実施例29)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxypyridin-2-yl)アミノ]エチル]ビペリジン-4-オールの合成

実施例22の工程2で得られた化合物(9.8g)の無水ジメチルホルムアミド(50mL)溶液にシアノ化銅(I)(2.46g)を加え、窒素雰囲気下9時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、28%アンモニア水(300mL)を加え、30分間攪拌した。次いで酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を28%アンモニア水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=1:3~1:2)で精製することにより標記化合物(4.2g)を得た。

実施例29と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例30)

1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxypyridin-2-yl)アミノ]エチル]ビペリジン-4-オール

(実施例31)

1-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxypyridin-2-yl)アミノ]エチル]ビペリジン-4-オールの合成

実施例3で得られた化合物(1.5g)のメタノール(20mL)溶液に水酸

化ナトリウム (0. 26 g) の水溶液 (3 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、濃縮し、得られた残渣を水 (10 mL) に溶解した。濃塩酸で pH 5 に調整した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標記化合物 (1. 45 g) を得た。

(実施例 3 2)

1 - [2 - (4-カルバモイルフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N-(4-isopropoxycarbonylphenyl) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オールの合成

実施例 3 1 で得られた化合物 (0. 77 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0. 28 g) をジメチルホルムアミド (5. 4 mL) に溶解し、氷水冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 5 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。次いで氷水冷下、反応液に 28% アンモニア水 (1. 06 g) を加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。氷水冷下、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエーテルより結晶化することにより標記化合物 (0. 45 g) を得た。

実施例 3 2 と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例 3 3)

1 - [2 - (4-ジメチルカルバモイルフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N-(4-isopropoxycarbonylphenyl) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例 3 4)

1 - [2 - (4-アセチルフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N-メチル-N-(4-isopropoxycarbonylphenyl) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オールの合成

氷水冷下、メチルリチウムのエーテル溶液 (1 M; 10. 7 mL) に実施例 2 で得られた化合物 (0. 9 g) の無水テトラヒドロフラン (9 mL) 溶液を滴下して加え、氷水冷下 5 分間攪拌した。次いで反応液に氷水冷下、硫酸 (3 M; 4.

3 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=95:5)で精製することにより標記化合物(0.6g)を得た。

(実施例35)

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> 1-(4-フルオロベンゾイルメチル)-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

実施例1の工程5で得られた化合物(0.8g)および2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン(0.64g)を無水テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、氷水冷下、トリエチルアミン(0.29g)を加え1時間攪拌し、さらに室温で5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン=1:2~1:1)で精製することにより標記化合物(0.26g)を得た。

<工程2> 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(0.24g)のメタノール(2mL)溶液に、氷水冷下水素化ほう素ナトリウム(21mg)を加えて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン=1:2~2:3)で精製することにより標記化

合物 (0. 16 g) を得た。

実施例 1 の工程 5 で得られた化合物を用い、実施例 1 の工程 6 の方法と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例 3 6)

1 - [2 - (3-フリル) エチル] - 4 - [2 - [ N-メチル-N- (4-  
i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

(実施例 3 7)

1 - [2 - (2-フリル) エチル] - 4 - [2 - [ N-メチル-N- (4-  
i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オールの合成

<工程 1> 1 - (2-フリル) アセチル - 4 - [2 - [ N-メチル-N- (4-  
i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オールの  
合成

実施例 1 の工程 5 で得られた化合物 (1. 35 g) および 2-フリル酢酸 (0. 64 g) を用い、実施例 9 の工程 1 と同様にして (1. 06 g) を得た。

<工程 2> 1 - [2 - (2-フリル) エチル] - 4 - [2 - [ N-メチル  
- N- (4- i s o-プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-  
オールの合成

工程 1 で得られた化合物 (0. 98 g) を用い、実施例 1 の工程 4 と同様にして標記化合物 (0. 43 g) を得た。

実施例 3 7 の工程 1 および工程 2 と同様にして以下の化合物を合成した。

(実施例 3 8)

4 - [2 - [ N-メチル-N- (4- i s o-プロポキシフェニル) アミノ  
] エチル] - 1 - [2 - (2-チエニル) エチル] ピペリジン-4-オール

<工程 1> 4 - [2 - [ N-メチル-N- (4- i s o-プロポキシフェ  
ニル) アミノ] エチル] - 1 - [(2-チエニル) アセチル] ピペリジン-4-

オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例39)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[(3-チエニル)アセチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例40)

1-[2-(4-methylsulfonyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程1> 1-(4-methylsulfonyl)アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

<工程2> 1-[2-(4-methylsulfonyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例41)

1-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ 1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アセチル-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxycarbonyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程2＞ 1-[2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxycarbonyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例42)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞ N-(4-エトキシフェニル)-N-メチル-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

実施例1の工程1および工程2の方法と同様にして得られた4'-エトキシ-N-メチルアセトアニリド(0.97g)の無水テトラヒドロフラン(30mL)溶液をアルゴン雰囲気下-78℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド(1Mテトラヒドロフラン溶液；6mL)を-65℃以下で加え、-78℃で15分間攪拌した。次いで、1-ベンジルピペリジン-4-オン(1.1g)を-65℃以下で加え、-78℃で10分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンから再結晶することにより標記化合物(1.08g)を得た。

＜工程2＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(6.0g)を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物(5.58g)を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程 2 で得られた化合物 (5. 48 g) のメタノール (270 mL) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (0. 55 g) を加えて、水素雰囲気下室温で 1 日間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮することにより標記化合物 (4. 10 g) を得た。

＜工程 4＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程 3 で得られた化合物 (0. 50 g) および 4-シアノフェニルアセトアルデヒド (0. 52 g) を用い、実施例 1 の工程 6 と同様にして標記化合物 (0. 54 g) を得た。

(実施例 4 3)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(3-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

＜工程 1＞ N-メチル-N-(3-isopropoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

ジ-isopropylamin (2. 96 g) および n-propylruthenium (1. 6 M ヘキサン溶液; 1.8. 3 mL) から調製したリチウムジ-isopropylamin の無水テトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、実施例 1 および 工程 2 の方法と同様にして得られた 3'-isopropoxyphenyl-N-メチルacetanilide (5. 50 g) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -55 °C 以下で加え、-78 °C で 25 分間攪拌した。ここに、1-ベンジルピペリジン-4-オノン (5. 29 g) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -60 °C 以下で加え、-78 °C で 35 分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および饱和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサンから再結

晶することにより標記化合物 (7. 39 g) を得た。

＜工程2＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(3-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物 (7. 0 g) を用い、実施例1の工程4と同様にして標記化合物 (6. 52 g) を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-メチル-N-(3-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物 (6. 0 g) を用い、実施例4 2の工程3と同様にして標記化合物 (4. 63 g) を得た。

＜工程4＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(3-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程3で得られた化合物 (0. 50 g) および4-シアノフェニルアセトアルデヒド (0. 50 g) を用い、実施例1の工程6と同様にして標記化合物 (0. 57 g) を得た。

実施例4 3の工程1から工程4と同様にして下記の化合物を合成した。

(実施例4 4)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(2-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程1＞ N-メチル-N-(2-isopropoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミド

＜工程2＞ 1-ベンジル-4-[2-[N-メチル-N-(2-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

＜工程3＞ 4-[2-[N-メチル-N-(2-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

ル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-オール

<工程4> 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(2-isopropoxycarbonyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール

(実施例45)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-isopropoxycarbonyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

<工程1> N-(4-isopropoxycarbonyl)-2-(1-benzyloxy-4-hydroxybutyl)acetamide

実施例1の工程1で得られた化合物(8.0g)の無水テトラヒドロフラン(80mL)溶液に、窒素雰囲気下、氷水で冷却しながら水素化ナトリウム(60%油性物；1.99g)を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液を-50℃に冷却し、ジ-isopropylamin(11.6mL)およびn-butylium(1.6Mヘキサン溶液；51.8mL)から調製したリチウムジ-isopropylaminの無水テトラヒドロフラン(80mL)溶液を加え、-50~-30℃で1時間攪拌した。ここに、1-benzyloxy-4-on(7.83g)の無水テトラヒドロフラン(40mL)溶液を-30℃で加え、-30℃で30分間、氷水冷下で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=90:10~75:25)で精製することにより標記化合物(10.3g)を得た。

<工程2> 1-benzyloxy-4-[2-[N-(4-isopropoxycarbonyl)amino]ethyl]piperidine-4-olの合成

工程1の化合物(9.9g)を用いて実施例1の工程4と同様にして標記化合物(4.4g)を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-(4-isopropoxyphenyl)amino]ethyl]ビペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物(4.3g)を用いて実施例42の工程3と同様にして標記化合物(3.2g)を得た。

＜工程4＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-isopropoxyphenyl)amino]ethyl]ビペリジン-4-オールの合成

工程3で得られた化合物(0.50g)および4-シアノフェニルアセトアルデヒド(0.31g)を用いて実施例1の工程6と同様にして標記化合物(0.17g)を得た。

(実施例46)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)amino]ethyl]ビペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞ N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシビペリジン-4-イル)-2-ベンジルオキシアセトアミドの合成

2-ベンジルオキシ-4'-isopropoxyphenyl-N-メチルアセトアニリド(5.20g)を用い、実施例43の工程1と同様にして、標記化合物(7.35g)を得た。

＜工程2＞ N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシビペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(7.35g)のメタノール(100mL)溶液に辛酸アンモニウム(17.2g)および10%パラジウム炭素(1.04g)を加えて、6.5時間加熱還流した。放冷後、触媒を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロマトレックスNH<sup>n</sup>; Chromatorex NH<sup>n</sup>] (溶出溶媒: 塩化メチレン: メタノール=

99:1~95:5)で精製することにより、標記化合物(2.80g)を得た。

＜工程3＞ 4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物(0.7g)を用い、実施例1の工程4と同様にして、標記化合物(0.5g)を得た。

＜工程4＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程3で得られた化合物(0.40g)および4-シアノフェニルアセトアルデヒド(0.38g)を用い、実施例1の工程6と同様にして、標記化合物(0.45g)を得た。

#### (実施例47)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジンの合成

＜工程1＞ N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン(6.7g)および実施例1の工程2で得られた化合物(7.0g)を用い、実施例43の工程1と同様にして、標記化合物(9.5g)を得た。

＜工程2＞ N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン-4-イル)アセトアミドの合成

工程1で得られた化合物(8.50g)の無水ジメチルホルムアミド(80mL)溶液に、冰水冷下水素化ナトリウム(60%油性物；1.26g)を加えて1時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(1.96mL)を加えて15分攪拌後

、室温で更に5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン：酢酸エチル=1：1）で精製することにより標記化合物（5.22 g）を得た。

＜工程3＞ 4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ビペリジンの合成

工程2で得られた化合物（4.7 g）を用い、実施例1の工程4と同様にして、標記化合物（2.52 g）を得た。

＜工程4＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ビペリジンの合成

工程3で得られた化合物（0.50 g）および4-シアノフェニルアセトアルデヒド（0.47 g）を用い、実施例1の工程6と同様にして、標記化合物（0.66 g）を得た。

（実施例4.8）

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノメチル]ビペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞ 1-ベンジル-4-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノメチル]ビペリジン-4-オールの合成

1-ベンジルビペリジン-4-スピロ-2'-オキシラン（3.45 g）およびN-メチル-4-isopropoxyaniline（3.37 g）のジエチルエーテル（70 mL）溶液に酸化アルミニウム90活性型中性（活性度I、メルク社）（35 g）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液にメタノール（140 mL）を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより標記化合物（2.43 g）を得た。

＜工程2＞ 4-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノメチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物(2.40g)を用い、実施例42の工程3と同様にして標記化合物(1.81g)を得た。

＜工程3＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノメチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程2で得られた化合物(0.50g)および4-シアノフェニルアセトアルデヒド(0.52g)を用い、実施例1の工程6と同様にして、標記化合物(0.62g)を得た。

(実施例49)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

＜工程1＞N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)-2-[1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル]アセトアミドの合成

実施例1の工程2で得られた化合物および1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-オノンを用い、実施例43の工程1と同様にして標記化合物を得た。

＜工程2＞ 1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールの合成

工程1で得られた化合物の無水テトラヒドロフラン溶液に氷水冷下、ボラン-硫化メチル錯塩を加え、そのままの温度で4時間攪拌した。メタノールおよび1

0% 塩酸-メタノール溶液を加え、30分間加熱還流した。放冷後、減圧下に溶媒を留去し、飽和重曹水を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロマトレックスNH<sup>TM</sup>; Chromatorex NH<sup>TM</sup>] (溶出溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:2~1:1) で精製することにより標記化合物を得た。

(実施例 5 0)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールニ塩酸塩の調製

実施例 1 の工程 6 で得られた化合物 (4.5 g) の 2-プロパノール溶液に 10% 塩酸-メタノール溶液 (40 mL) を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を 2-プロパノール: ジエチルエーテルから結晶化し、さらに 2-プロパノールから再結晶することにより、標記化合物 (2.97 g) を得た。

実施例 5 0 と同様にして以下の塩酸塩を調製した。

(実施例 5 1)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールニ塩酸塩

(実施例 5 2)

1-[2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールニ塩酸塩

(実施例 5 3)

1-[2-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オールニ塩酸塩

(実施例 5 4)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-methylsulfonylvinyl)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例55)

1-[2-(4-fluorophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例56)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-nitrophenyl)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例57)

1-[2-(3-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例58)

1-[2-(3-fluorophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例59)

1-[2-(2-fluorophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例60)

1-[2-(4-chlorophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

(実施例61)

1-[2-(3-chlorophenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-

– (4–isopropoxyphenyl) amino] ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 2)

1–[2–(2–(2–クロロフェニル)エチル]–4–[2–[N–メチル–N–  
–(4–isopropoxyphenyl) amino] ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 3)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–[4–(トリフルオロメチル)フェニル] ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 4)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–[3–(トリフルオロメチル)フェニル] ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 5)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–[2–(トリフルオロメチル)フェニル] ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 6)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–(3–ニトロフェニル) ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 7)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–(2–ニトロフェニル) ethyl] piperazine–4–o–  
  ル二塩酸塩

(実施例 6 8)

4–[2–[N–メチル–N–(4–isopropoxyphenyl) amino]  
] ethyl]–1–[2–(4–メチルフェニル) ethyl] piperazine–4–o–

## ル二塩酸塩

## (実施例 6 9)

4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (3 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 0)

4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 1)

1 - [2 - (4 - プロモフェニル) エチル] - 4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 2)

1 - [2 - (3 - プロモフェニル) エチル] - 4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 3)

1 - [2 - (2 - プロモフェニル) エチル] - 4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 4)

4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 5)

4 - [2 - [ N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - [4 - (メチルチオ) フェニル] エチル] ピペリジン - 4 - オール二塩酸塩

## (実施例 7 6)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-methylsulfonylphenyl)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 7 7)

4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]-1-[2-(4-sulfamoylphenyl)エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 7 8)

1-[2-(2-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 7 9)

1-[2-(4-carboxyphenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 8 0)

1-[2-(4-carboxyphenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 8 1)

1-[2-(4-jimethylcarboxyphenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 8 2)

1-[2-(4-acetylphenyl)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropoxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例 8 3)

1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 4)

1 - [2 - (3 - フリル) エチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 5)

1 - [2 - (2 - フリル) エチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 6)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (2 - チエニル) エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 7)

4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] - 1 - [2 - (3 - チエニル) エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 8)

1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 4 - オールニ塩酸塩

(実施例 8 9)

1 - [2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エチル] - 4 - [2 - [N - メチル - N - (4 - i s o - プロポキシフェニル) アミノ] エチル] ピペリジ

## ン-4-オール三塩酸塩

## (実施例90)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-エトキシフェニル)-N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例91)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(3-isopropanoyloxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例92)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(2-isopropanoyloxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例93)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-(4-isopropanoyloxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例94)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropanoyloxyphenyl)アミノ]-1-ヒドロキシエチル]ピペリジン-4-オール二塩酸塩

## (実施例95)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[2-[N-メチル-N-(4-isopropanoyloxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン二塩酸塩

## (実施例96)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[N-メチル-N-(4-isopropanoyloxyphenyl)アミノメチル]ピペリジン-4-オール二塩酸

## 塩

## (実施例97)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オルニ臭化水素酸塩の調製

実施例2で得られた化合物(18.1g)のメタノール(362mL)溶液に48%臭化水素酸(9.71mL)を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をエタノール：ジエチルエーテルから結晶化し、さらにエタノールから再結晶することにより、標記化合物(21.7g)を得た。

## (実施例98)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オルニマレイン酸塩の調製

実施例2で得られた化合物(16.1g)のメタノール溶液にマレイン酸(8.87g)を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化し、さらに2-プロパノールから2回再結晶することにより、標記化合物(18.4g)を得た。

## (実施例99)

1-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-[2-[N-メチル-N-(4-isoproxyphenyl)アミノ]エチル]ピペリジン-4-オルニベンゼンスルホン酸塩の調製

実施例2で得られた化合物(14.3g)のメタノール溶液にベンゼンスルホン酸一水和物(12.0g)を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化し、さらに2-プロパノールから2回再結晶することにより、標記化合物(21.0g)を得た。

実施例1ないし51、実施例55、実施例84、実施例86、実施例90、実施例93、実施例96ないし99の化合物の物性データを表5に示した。表中、

実施例番号 1-1 とは実施例 1 の工程 1 を表す。尚、各実施例において、例えば 2 つの工程（工程 1 と工程 2）とあるものにおいては、工程 1 の産物は工程 2 の中間体であり、式（I）の化合物には含まれないことを注記しておく。

表5

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
1-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.36(2H, d, J=9Hz), 7.15(1H, br.s), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.57-4.31(1H, m), 2.15(3H, s), 1.32(6H, d, J=6Hz)	—
1-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.07(2H, d, J=9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 4.62-4.47(1H, m), 3.23(3H, s), 1.86(3H, s), 1.36(6H, d, J=6Hz)	—
1-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.37-7.20(5H, m), 7.01(2H, d, J=9Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 5.26(1H, s), 4.62-4.49(1H, m), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.58-2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, J=11, 11, 2Hz), 2.17(2H, s), 1.71-1.61(2H, m), 1.45-1.31(2H, m), 1.37(6H, d, J=6Hz)	—
1-4	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.38-7.22(5H, m), 6.86(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.34(1H, m), 3.54(2H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 2.78(3H, s), 2.67-2.59(2H, m), 2.46-2.34(2H, m), 1.73-1.62(6H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz)	—
1-5	—	CDCl <sub>3</sub> *: 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.00(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.84(2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 2.78(3H, s), 1.75-1.48(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
1-6	液膜: 2974, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.32-7.16(5H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 4.01(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.88-2.69(4H, m), 2.79(3H, s), 2.67-2.58(2H, m), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
2	KBr: 2979, 2937, 2227, 1512, 1238, 1124, 1093	CDCl <sub>3</sub> *: 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.80(2H, m), 2.78(3H, s), 2.76-2.56(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	80.4- 81.2
3	KBr: 1718, 1514, 1277, 1242, 1111	CDCl <sub>3</sub> : 7.96(2H, d, J=8Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.38(1H, m), 3.90(3H, s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.93-2.40(8H, m), 2.78(3H, s), 1.80-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	85.8- 87.4
4	KBr: 1711, 1514, 1279, 1240, 1109	CDCl <sub>3</sub> : 7.96(2H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.35(1H, m), 4.36(2H, q, J=7Hz), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.92-2.60(6H, m), 2.79(3H, s), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.39(3H, t, J=7Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz)	54.4- 56.0
5	液膜: 2937, 1512, 1371, 1238, 1114, 1088	CDCl <sub>3</sub> *: 7.56(2H, d, J=7Hz), 7.37(2H, d, J=7Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.82(1H, m), 2.78(3H, s), 2.76-2.56(4H, m), 2.71(3H, s), 2.53-2.39(2H, m), 1.80-1.52(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
6	KBr: 1512, 1238, 1215, 1117, 1093	CDCl <sub>3</sub> : 7.15(2H, dd, J=9, 5Hz), 6.96(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 4.03(1H, s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.83-2.67(4H, m), 2.78(3H, s), 2.63-2.55(2H, m), 2.44(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.59(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	84.7-85.2
7	液膜: 2937, 1514, 1344, 1238, 1111	CDCl <sub>3</sub> *: 8.14(2H, d, J=9Hz), 7.36(2H, d, J=9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.96-2.86(2H, m), 2.78(3H, s), 2.75-2.60(4H, m), 2.47(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.80-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
8	液膜: 2937, 2224, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.52-7.35(4H, m), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.90-2.56(6H, m), 2.79(3H, s), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
9-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.32-7.23(1H, m), 7.05-6.90(5H, m), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.52-4.34(2H, m), 3.73(2H, s), 3.65-3.55(1H, m), 3.49-3.37(1H, m), 3.23(2H, t, J=6Hz), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.76(3H, s), 1.75-1.55(4H, m), 1.44(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.21(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
9-2	液膜: 2937, 1510, 1240, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.28-7.18(1H, m), 7.01-6.78(7H, m), 4.50-4.37(1H, m), 4.05(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.87-2.58(6H, m), 2.78(3H, s), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.80-1.53(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
10-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.34-7.18(2H, m), 7.13-7.00(2H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.33(2H, m), 3.82-3.60(3H, m), 3.53-3.40(1H, m), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.10(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.76(3H, s), 1.75-1.22(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
10-2	液膜: 2937, 1510, 1493, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.25-7.13(2H, m), 7.09-6.97(2H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.94(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.91-2.68(4H, m), 2.79(3H, s), 2.67-2.57(2H, m), 2.48(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
11-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.19(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.89(1H, br.s), 4.52-4.30(2H, m), 3.69(2H, s), 3.65-3.54(1H, m), 3.43(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.23(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.75-1.50(4H, m), 1.42(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.21(1H, ddd, J=13, 13, 4Hz)	—

表5 (続表)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
11-2	KBr: 2937, 1512, 1236, 1119, 1093	CDCl <sub>3</sub> *: 7.25(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 4.02(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.85-2.64(4H, m), 2.78(3H, s), 2.63-2.53(2H, m), 2.44(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.79-1.52(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	92.1-94.0
12-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.28-7.11(4H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.89(1H, br.s), 4.52-4.35(2H, m), 3.71(2H, s), 3.65-3.54(1H, m), 3.44(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.26-3.20(2H, m), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.75-1.57(4H, m), 1.44(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.28-1.17(1H, m)	—
12-2	液膜: 2937, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.24-7.14(3H, m), 7.11-7.06(1H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.85-2.55(6H, m), 2.78(3H, s), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.77-1.53(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
13-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.40-7.16(4H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.84(1H, br.s), 4.51-4.36(2H, m), 3.85(1H, d, J=16Hz), 3.80(1H, d, J=16Hz), 3.65-3.55(1H, m), 3.46(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.29-3.21(2H, m), 3.12(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.76(3H, s), 1.76-1.58(4H, m), 1.47(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.35-1.24(1H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
13-2	液膜: 2937, 1510, 1238, 1113	CDCl <sub>3</sub> : 7.33(1H, dd, J=7, 3Hz), 7.26-7.10(3H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.31(2H, t, J=7Hz), 3.00-2.92(2H, m), 2.82-2.71(2H, m), 2.79(3H, s), 2.66-2.58(2H, m), 2.50(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.80-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
14-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.37(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.97(1H, br.s), 4.50-4.35(2H, m), 3.78(2H, s), 3.65-3.55(1H, m), 3.45(1H, ddd, J=13, 13, 2Hz), 3.23(2H, t, J=6Hz), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.77-1.55(4H, m), 1.43(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.24(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—
14-2	KBr: 1510, 1327, 1236, 1159, 1120	CDCl <sub>3</sub> *: 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 4.08(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.92-2.58(6H, m), 2.78(3H, s), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.80-1.52(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	80.2-81.4
15-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.54-7.42(4H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.51-4.36(2H, m), 3.79(2H, s), 3.66-3.57(1H, m), 3.46(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.26-3.20(1H, m), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.76-1.57(4H, m), 1.44(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.22(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
15-2	液膜: 2939, 1510, 1333, 1122	CDCl <sub>3</sub> : 7.48-7.38(4H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.38(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.92-2.41(8H, m), 2.79(3H, s), 1.78-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
16-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.50(1H, dd, J=7, 7Hz), 7.39-7.32(2H, m), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.90(1H, br.s), 4.51-4.37(2H, m), 3.92(1H, d, J=16Hz), 3.85(1H, d, J=16Hz), 3.62-3.40(2H, m), 3.25(2H, t, J=6Hz), 3.19-3.07(1H, m), 2.76(3H, s), 1.78-1.32(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
16-2	液膜: 1510, 1315, 1240, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 8Hz), 7.37-7.28(2H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.38(1H, m), 3.31(2H, t, J=7Hz), 3.04-2.97(2H, m), 2.79(3H, s), 2.78-2.45(6H, m), 1.80-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
17-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 8.15-8.07(2H, m), 7.64-7.45(2H, m), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 5.03(1H, br.s), 4.52-4.34(2H, m), 3.82(2H, s), 3.70-3.60(1H, m), 3.51(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.25(2H, t, J=6Hz), 3.11(1H, ddd, J=13, 13, 2Hz), 2.76(3H, s), 1.80-1.20(6H, m), 1.32(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (総合)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
17-2	液膜: 2937, 1527, 1510, 1350, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 8.12-8.03(2H, m), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, dd, J=8, 8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.96-2.86(2H, m), 2.79(3H, s), 2.76-2.61(4H, m), 2.47(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.80-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
18-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 8.10(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.54(1H, ddd, J=7, 7, 1Hz), 7.47-7.39(1H, m), 7.36-7.30(1H, m), 6.94(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 4.89(1H, br.s), 4.52-4.30(2H, m), 4.23(1H, d, J=16Hz), 3.91(1H, d, J=16Hz), 3.78-3.67(1H, m), 3.58(1H, ddd, 13, 13, 3Hz), 3.29(2H, t, J=6Hz), 3.11(1H, ddd, J=13, 13, 2Hz), 2.78(3H, s), 1.83-1.45(6H, m), 1.32(6H, d, J=6Hz)	—
18-2	液膜: 2937, 1525, 1510, 1350, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.89(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.52(1H, ddd, J=8, 8, 1Hz), 7.39-7.32(2H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.89(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.15-3.05(2H, m), 2.79(3H, s), 2.74-2.62(4H, m), 2.51(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.76-1.56(6H, m), 1.31(6H, d, J=6)	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
19-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.16-7.08(4H, m), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.73(1H, br.s), 4.52-4.32(2H, m), 3.70(2H, s), 3.68-3.57(1H, m), 3.40(1H, ddd, J=13, 13, 2Hz), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.74(3H, s), 2.32(3H, s), 1.75-1.50(4H, m), 1.43(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.18(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—
19-2	液膜: 2974, 1512, 1240, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.13-7.05(4H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.96(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.83-2.67(4H, m), 2.78(3H, s), 2.67-2.56(2H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 2.31(3H, s), 1.81-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
20-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.19(1H, dd, J=8, 8Hz), 7.09-7.01(3H, m), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.51-4.34(2H, m), 3.70(2H, s), 3.67-3.58(1H, m), 3.40(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 2.32(3H, s), 1.74-1.50(4H, m), 1.43(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.18(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—

表5 (続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
20-2	液膜: 2937, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.21-7.14(1H, m), 7.04-6.98(2H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.49-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.83-2.63(4H, m), 2.79(3H, s), 2.65-2.58(2H, m), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 2.33(3H, s), 1.78-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
21-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.18-7.10(4H, m), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.49-4.37(2H, m), 3.68(2H, s), 3.57-3.47(1H, m), 3.43(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.13(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 2.49(3H, s), 1.78-1.20(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
21-2	液膜: 2937, 1510, 1238, 1113	CDCl <sub>3</sub> : 7.17-7.09(4H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.38(1H, m), 3.31(2H, t, J=7Hz), 2.87-2.72(4H, m), 2.79(3H, s), 2.60-2.52(2H, m), 2.48(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 2.33(3H, s), 1.80-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
22-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.43(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.91(1H, br.s), 4.50-4.33(2H, m), 3.68(2H, s), 3.65-3.55(1H, m), 3.43(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.23(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.75-1.55(4H, m), 1.42(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.21(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
22-2	KBr: 2937, 1510, 1236, 1119, 1093	CDCl <sub>3</sub> *: 7.39(2H, d, J=8Hz), 7.08(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.35(1H, m), 4.03(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.85-2.53(6H, m), 2.78(3H, s), 2.44(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.77-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	91.7- 92.5
23-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.42-7.32(2H, m), 7.27- 7.15(2H, m), 6.91(2H, d, J=8Hz), 6.83(2H, d, J=8Hz), 4.50-4.33(2H, m), 3.70(2H, s), 3.65-3.02(5H, m), 2.75(3H, s), 1.75-1.15(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
23-2	液膜: 2974, 1510, 1238, 1113	CDCl <sub>3</sub> : 7.37-7.30(2H, m), 7.17- 7.12(2H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.83- 2.66(4H, m), 2.78(3H, s), 2.64- 2.56(2H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
24-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.58-7.53(1H, m), 7.32- 7.25(2H, m), 7.15-7.06(1H, m), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.87(1H, br.s), 4.50- 4.35(2H, m), 3.87(1H, d, J=16Hz), 3.80(1H, d, J=16Hz), 3.64-3.55(1H, m), 3.46(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.25(2H, t, J=6Hz), 3.12(1H, ddd, 13, 13, 3Hz), 2.76(3H, s), 1.77- 1.30(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (総合)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
24-2	液膜: 2972, 1510, 1238, 1113	CDCl <sub>3</sub> *: 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.27-2.18(2H, m), 7.11-7.00(1H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.31(2H, t, J=7Hz), 3.01-2.91(2H, m), 2.81-2.71(2H, m), 2.79(3H, s), 2.67-2.56(2H, m), 2.51(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
25-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.27(2H, d, J=8Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.93(1H, br.s), 4.51-4.34(2H, m), 3.73(2H, s), 3.66-3.56(1H, m), 3.45(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.28-3.18(2H, m), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.76-1.58(4H, m), 1.43(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.21(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz)	—
25-2	液膜: 2939, 1510, 1263, 1198, 1163, 1117	CDCl <sub>3</sub> : 7.22(2H, d, J=9Hz), 7.13(2H, d, J=9Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.87-2.56(6H, m), 2.78(3H, s), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
26-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.20(2H, d, J=7Hz), 7.17(2H, d, J=7Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.52-4.32(2H, m), 3.69(2H, s), 3.68-3.54(1H, m), 3.48-3.33(1H, m), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.15-3.01(1H, m), 2.75(3H, s), 2.47(3H, s), 1.75-1.50(4H, m), 1.50-1.13(2H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
26-2	KBr: 2935, 1510, 1496, 1244, 1117, 818	CDCl <sub>3</sub> *: 7.19(2H, d, J=8Hz), 7.14(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.85-2.65(4H, m), 2.78(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.55-2.37(2H, m), 2.46(3H, s), 1.80-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	67.6- 68.8
27-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.89(2H, d, J=9Hz), 7.46(2H, d, J=9Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 5.02(1H, br.s), 4.52-4.33(2H, m), 3.81(2H, s), 3.70-3.40(2H, m), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.18-3.03(1H, m), 3.05(3H, s), 2.76(3H, s), 1.82- 1.52(4H, m), 1.50-1.20(2H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
27-2	KBr: 2939, 1514, 1304, 1242, 1146, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.85(2H, d, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 3.04(3H, s), 2.98-2.85(2H, m), 2.80-2.56(4H, m), 2.78(3H, s), 2.55-2.40(2H, m), 1.78-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	89.1- 83.1
28-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.86(2H, d, J=8Hz), 7.39(2H, d, J=8Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.92(2H, br.s), 4.52-4.32(2H, m), 3.79(2H, s), 3.67-3.56(1H, m), 3.48(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.78-1.60(4H, m), 1.44(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.36-1.24(1H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
28-2	KBr: 2935, 1510, 1240, 1160	CDCl <sub>3</sub> : 7.84(2H, d, J=8Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.81(2H, br.s), 4.50-4.38(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.95-2.58(6H, m), 2.78(3H, s), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.83-1.45(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	非晶質
29	KBr: 2979, 2937, 2227, 1512, 1238, 1124, 1093	CDCl <sub>3</sub> *: 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.80(2H, m), 2.78(3H, s), 2.76-2.56(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	80.4-81.2
30	液膜: 2937, 2229, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.55-7.48(1H, m), 7.38-7.26(2H, m), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.10-3.00(2H, m), 2.79(3H, s), 2.78-2.64(4H, m), 2.53(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.87-1.57(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
31	KBr: 2974, 1510, 1383, 1240	CD <sub>3</sub> OD: 7.93(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.85-7.75(4H, m), 4.48-4.35(1H, m), 3.47-3.20(8H, m), 3.14-3.05(2H, m), 2.81(3H, s), 1.92-1.82(4H, m), 1.76-1.66(2H, m), 1.25(6H, d, J=6Hz)	非晶質

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
32	KBr: 2976, 1649, 1514, 1383, 1244, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.29(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.02(1H, br.s), 5.53(1H, br.s), 4.50-4.37(1H, m), 4.08(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.92-2.83(2H, m), 2.97(3H, s), 2.76-2.59(4H, m), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.77-1.54(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	124.1-126.4
33	KBr: 3394, 2931, 1608, 1514, 1242, 1117	CDCl <sub>3</sub> : 7.34(2H, d, J=8Hz), 7.23(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 4.04(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.10(3H, s), 2.99(3H, s), 2.88-2.57(6H, m), 2.79(3H, s), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.79-1.55(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	103.2-104.5
34	KBr: 2952, 1678, 1512, 1271, 1240	CDCl <sub>3</sub> : 7.89(2H, d, J=8Hz), 7.30(2H, d, J=8Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.97-2.40(8H, m), 2.78(3H, s), 2.59(3H, s), 1.81-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	93.7-95.9
35-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 8.06(2H, dd, J=9, 5Hz), 7.12(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.36(1H, m), 3.80(2H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 2.82-2.70(2H, m), 2.78(3H, s), 2.53(2H, ddd, J=10, 10, 5Hz), 1.80-1.65(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
35-2	KBr: 2916, 1510, 1242, 1225, 1115, 835, 825	CDCl <sub>3</sub> *: 7.34(2H, dd, J=9, 6Hz), 7.02(2H, dd, J=9, 9Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.70(1H, dd, J=11, 4Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 4.23(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.94-2.68(2H, m), 2.78(3H, s), 2.60- 2.35(4H, m), 1.80-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	84.8- 85.7
36	液膜: 2937, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.35(1H, dd, J=2, 2Hz), 7.28-7.25(1H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.31- 6.28(1H, m), 4.50-4.37(1H, m), 3.99(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.79(3H, s), 2.75-2.54(6H, m), 2.43(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.76-1.60(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
37-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.34(1H, dd, J=2, 1Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.32(1H, dd, J=3, 2Hz), 6.18(1H, dd, J=3, 1Hz), 4.86(1H, br.s), 4.52-4.32(2H, m), 3.79(1H, d, J=16Hz), 3.81-3.66(2H, m), 3.50(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.25(2H, t, J=6Hz), 3.10(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.76(3H, s), 1.76-1.63(4H, m), 1.52-1.33(2H, m), 1.32(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
37-2	液膜: 2937, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.30(1H, dd, J=2, 1Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.28(1H, dd, J=3, 2Hz), 6.03(1H, dd, J=3, 1Hz), 4.50-4.37(1H, m), 4.01(1H, br.s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.91-2.81(2H, m), 2.78(3H, s), 2.75-2.62(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.76-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
38-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.19(1H, dd, J=5, 1Hz), 6.96-6.77(6H, m), 4.80(1H, br.s), 4.55-4.28(2H, m), 3.94(1H, d, J=16Hz), 3.88(1H, d, J=16Hz), 3.75-3.62(1H, m), 3.49(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.24(2H, t, J=6Hz), 3.09(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.76-1.57(4H, m), 1.45(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.35-1.21(1H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
38-2	液膜: 2935, 1510, 1238, 1113	CDCl <sub>3</sub> *: 7.12(1H, dd, J=5, 1Hz), 6.95-6.78(6H, m), 4.50-4.33(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.04(2H, t, J=8Hz), 2.79(3H, s), 2.76-2.63(4H, m), 2.47(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
39-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.28(1H, dd, J=5, 3Hz), 7.06(1H, dd, J=3, 1Hz), 7.01(1H, dd, J=5, 1Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.74(1H, br.s), 4.52-4.25(2H, m), 3.77(1H, d, J=16Hz), 3.70(1H, d, J=16Hz), 3.69- 3.54(1H, m), 3.43(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.75- 1.53(4H, m), 1.43(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz), 1.31(6H, d, J=6Hz), 1.19(1H, ddd, J=13, 13, 5Hz).	—
39-2	液膜: 2935, 1510, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.25(1H, dd, J=5, 3Hz), 7.02-6.93(2H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 4.51- 4.34(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.91-2.81(2H, m), 2.79(3H, s), 2.76-2.58(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.78-1.58(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
40-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.16(2H, d, J=9Hz), 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.52- 4.31(2H, m), 3.79(3H, s), 3.70- 3.57(1H, m), 3.67(2H, s), 3.47- 3.29(1H, m), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.75(3H, s), 1.73-1.10(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
40-2	液膜: 1512, 1244, 1115	CDCl <sub>3</sub> *: 7.12(2H, d, J=9Hz), 6.92- 6.78(6H, m), 4.50-4.36(1H, m), 3.78(3H, s), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.83-2.68(4H, m), 2.78(3H, s), 2.66-2.56(2H, m), 2.48(2H, ddd, J=10, 10, 4Hz), 1.77-1.62(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
41-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.11(2H, d, J=9Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 6.69(2H, d, J=9Hz), 4.52- 4.30(2H, m), 3.70-3.58(1H, m), 3.64(2H, s), 3.39(1H, ddd, J=13, 13, 2Hz), 3.22(2H, t, J=6Hz), 3.08(1H, ddd, J=13, 13, 3Hz), 2.92(6H, s), 2.74(3H, s), 1.72-1.13(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
41-2	KBr: 2937, 1514, 1246, 1113, 816	CDCl <sub>3</sub> : 7.09(2H, d, J=9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.70(2H, d, J=9Hz), 4.49-4.37(1H, m), 3.30(2H, t, J=7Hz), 2.91(6H, s), 2.82-2.70(4H, m), 2.79(3H, s), 2.64-2.55(2H, m), 2.46(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.76-1.62(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	63.9- 65.5
42-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.35-7.20(5H, m), 7.02(2H, d, J=9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 5.24(1H, s), 4.05(2H, q, J=7Hz), 3.47(2H, s), 3.23(3H, s), 2.59- 2.49(2H, m), 2.39(2H, ddd, J=12, 12, 2Hz), 2.16(2H, s), 1.71- 1.61(2H, m), 1.46-1.32(2H, m), 1.45(3H, t, J=7Hz)	—
42-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.38-7.22(5H, m), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 3.98(2H, q, J=7Hz), 3.54(2H, s), 3.28(2H, t, J=7Hz), 2.77(3H, s), 2.70-2.58(2H, m), 2.48-2.34(2H, m), 1.76-1.62(6H, m), 1.39(3H, t, J=7Hz)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
42-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 6.91(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 3.99(2H, q, J=7Hz), 3.29(2H, t, J=7Hz), 3.01(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.85(2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 2.78(3H, s), 1.74-1.48(6H, m), 1.39(3H, t, J=7Hz)	—
42-4	液膜: 2939, 2227, 1512, 1242, 1119, 1049, 824	CDCl <sub>3</sub> *: 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 3.99(2H, q, J=7Hz), 3.29(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.81(2H, m), 2.78(3H, s), 2.74-2.56(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.55(6H, m), 1.39(3H, t, J=7Hz)	油状物
43-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.35-7.18(6H, m), 6.90-6.83(1H, m), 6.70-6.60(2H, m), 5.20(1H, s), 4.61-4.48(1H, m), 3.47(2H, s), 3.25(3H, s), 2.60-2.32(4H, m), 2.21(2H, s), 1.71-1.30(4H, m), 1.36(6H, d, J=5Hz)	—
43-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.35-7.21(5H, m), 7.11(1H, dd, J=9, 9Hz), 6.40-6.35(1H, m), 6.33-6.28(2H, m), 4.59-4.47(1H, m), 3.52(2H, s), 3.47-3.39(2H, m), 2.87(3H, s), 2.67-2.58(2H, m), 2.35(1H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.75-1.59(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	—
43-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.13(1H, dd, J=8, 8Hz), 6.42-6.38(1H, m), 6.34-6.29(2H, m), 4.59-4.47(1H, m), 3.49-3.40(2H, m), 3.02-2.80(4H, m), 2.88(3H, s), 1.76-1.53(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	—

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
43-4	KBr: 2935, 2225, 1608, 1570, 1502, 1238, 1095	CDCl <sub>3</sub> *: 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=(Hz), 7.13(1H, dd, J=8, 8Hz), 6.43-6.29(3H, m), 4.60-4.46(1H, m), 3.44(2H, t, J=7Hz), 2.91-2.82(2H, m), 2.88(3H, s), 2.75-2.62(4H, m), 2.48-2.35(2H, m), 1.78-1.58(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	114.3-116.1
44-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.34-7.18(6H, m), 7.11-7.04(1H, m), 6.97-6.88(2H, m), 5.34(1H, s), 4.65-4.51(1H, m), 3.47(2H, s), 3.47(2H, s), 3.16(3H, s), 2.58-2.45(2H, m), 2.39(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 2.16(1H, d, J=16Hz), 2.07(1H, d, J=16Hz), 1.73-1.25(4H, m), 1.32(3H, d, J=6Hz), 1.30(3H, d, J=6Hz)	—
44-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.34-7.19(5H, m), 7.08-7.00(2H, m), 6.90-6.83(2H, m), 4.66-4.54(1H, m), 3.51(2H, s), 3.19(2H, t, J=6Hz), 2.67(3H, s), 2.60-2.51(2H, m), 2.41(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.72-1.48(6H, m), 1.36(6H, d, J=6Hz)	—
44-3	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.09-7.00(2H, m), 6.92-6.83(2H, m), 4.68-4.53(1H, m), 3.20(2H, t, J=6Hz), 3.04(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.85-2.76(2H, m), 2.68(3H, s), 1.74-1.40(6H, m), 1.36(6H, d, J=6Hz)	—
44-4	液膜: 2974, 2227, 1497, 1232, 1119	CDCl <sub>3</sub> : 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.09-7.02(2H, m), 6.91-6.85(2H, m), 4.67-4.55(1H, m), 3.21(2H, t, J=6Hz), 2.90-2.83(2H, m), 2.68(3H, s), 2.68-2.57(4H, m), 2.47(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.73-1.48(6H, m), 1.36(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
45-1	—	CDCl <sub>3</sub> *: 7.72(1H, br.s), 7.38-7.21(7H, m), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.55-4.42(1H, m), 3.93(1H, br.s), 3.53(2H, s), 2.63-2.40(4H, s), 2.47(2H, s), 1.82-1.60(4H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	—
45-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.35-7.22(5H, m), 6.78(2H, d, J=9Hz), 6.63(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.52(2H, s), 3.27(2H, t, J=6Hz), 2.68-2.58(2H, m), 2.42-2.30(2H, m), 1.78(2H, t, J=6Hz), 1.74-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, J=6Hz)	—
45-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 6.79(2H, d, J=9Hz), 6.63(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.47(1H, s), 3.28(2H, t, J=6Hz), 2.97(2H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.84(2H, ddd, J=12, 4, 4Hz), 1.79(2H, t, J=6Hz), 1.70-1.48(4H, m), 1.29(6H, d, J=6Hz),	—
45-4	KBr: 2225, 1510, 1246, 1134, 1109, 823	CDCl <sub>3</sub> : 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.79(2H, d, J=9Hz), 6.65(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.84(2H, m), 2.76-2.58(4H, m), 2.43(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.83-1.50(4H, m), 1.80(2H, t, J=6Hz), 1.29(6H, d, J=6Hz)	111.5-112.5
46-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.45-7.15(10H, m), 6.94(2H, d, J=8Hz), 6.80(2H, d, J=8Hz), 4.66(1H, d, J=12Hz), 4.58-4.46(1H, m), 4.38(1H, d, J=12Hz), 4.28(1H, s), 3.81(1H, s), 3.48(2H, s), 3.28(3H, s), 2.68-2.58(2H, m), 2.46-2.27(2H, m), 1.96-1.87(1H, m), 1.57-1.23(9H, m)	—

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
46-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.12(2H, d, J=9Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 4.62-4.47(1H, m), 3.77(1H, s), 3.27(3H, s), 3.00(1H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.89(1H, ddd, J=12, 12, 3Hz), 2.82-2.72(2H, m), 1.82-1.73(1H, m), 1.50-1.15(3H, m), 1.36(6H, d, J=6Hz)	—
46-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 6.87(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.49-4.36(1H, m), 3.60(1H, dd, J=10, 4Hz), 3.31(1H, dd, J=14, 10Hz), 3.11(1H, dd, J=14, 4Hz), 3.05-2.80(4H, m), 2.81(3H, s), 1.85-1.76(1H, m), 1.66-1.40(3H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz)	—
46-4	液膜: 2227, 1510, 1371, 1238, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 4.50-4.37(1H, m), 3.60(1H, dd, J=11, 4Hz), 3.32(1H, dd, J=13, 11Hz), 3.09(1H, dd, J=13, 4Hz), 2.93-2.73(4H, m), 2.81(3H, s), 2.67-2.59(2H, m), 2.50-2.37(2H, m), 1.94-1.85(1H, m), 1.72(1H, ddd, J=13, 13, 4Hz), 1.66-1.55(2H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	油状物
47-1	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.03(2H, d, J=9Hz), 6.90(2H, d, J=9Hz), 4.62-4.50(1H, m), 3.90-3.65(2H, m), 3.24(3H, s), 3.25-3.10(2H, m), 2.16(2H, s), 1.68-1.58(2H, m), 1.43(9H, s), 1.37(6H, d, J=6Hz), 1.35-1.18(2H, m)	—
47-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 7.05(2H, d, J=9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 4.61-4.49(1H, m), 3.90-3.65(2H, m), 3.22(3H, s), 3.10-2.87(2H, m), 3.04(3H, s), 2.35(2H, s), 1.80-1.64(4H, m), 1.44(9H, s), 1.36(6H, d, J=6Hz),	—

表5 (続き)

実施例番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
47-3	—	CDCl <sub>3</sub> : 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.69(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.38-3.27(2H, m), 3.19(3H, s), 2.96-2.72(4H, m), 2.84(3H, s), 1.82-1.62(4H, m), 1.59-1.38(2H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz),	—
47-4	液膜: 2939, 2227, 1608, 1238, 1113, 1078	CDCl <sub>3</sub> : 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 6.69(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.37-3.27(2H, m), 3.18(3H, s), 2.86(2H, t, J=8Hz), 2.84(3H, s), 2.72-2.55(4H, m), 2.41-2.28(2H, m), 1.90-1.78(2H, m), 1.72-1.48(4H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz)	油状物
48-1	液膜: 1510, 1369, 1240, 1113	CDCl <sub>3</sub> : 7.37-7.21(5H, m), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.80(2H, d, J=9Hz), 4.45-4.32(1H, m), 3.53(2H, s), 3.17(2H, s), 2.92(3H, s), 2.74-2.65(2H, m), 2.36(2H, ddd, J=11, 11, 4Hz), 1.98(1H, s), 1.78-1.60(4H, m), 1.29(6H, d, J=6Hz)	油状物
48-2	—	CDCl <sub>3</sub> : 6.86(2H, d, J=9Hz), 6.81(2H, d, J=9Hz), 4.46-4.32(1H, m), 3.17(2H, s), 3.06-2.85(4H, m), 2.94(3H, s), 1.70-1.52(4H, m), 1.29(6H, d, J=6Hz)	—
48-3	液膜: 2937, 2227, 1510, 1371, 1240, 1115	CDCl <sub>3</sub> : 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 6.81(2H, d, J=9Hz), 4.47-4.32(1H, m), 3.18(2H, s), 2.94(3H, s), 2.92-2.58(6H, m), 2.51-2.35(2H, m), 1.78-1.65(4H, m), 1.30(6H, d, J=6Hz)	油状物

表5 (続き)

実施例 番号	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
49	KBr: 2979, 2937, 2227, 1512, 1238, 1124, 1093	CDCl <sub>3</sub> *: 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 4.50- 4.36(1H, m), 3.30(2H, t, J=6Hz), 2.92-2.80(2H, m), 2.78(3H, s), 2.76-2.56(4H, m), 2.45(2H, ddd, J=11, 11, 3Hz), 1.78-1.50(6H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	80.4- 81.2
50	KBr: 1512, 1470, 1255, 1109, 951	CD <sub>3</sub> OD: 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.37- 7.22(5H, m), 7.09(2H, d, J=9Hz), 4.73-4.59(1H, m), 3.74(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.20(6H, m), 3.28(3H, s), 3.13-3.00(2H, m), 2.10-1.50(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	189.7- 192.6
51	KBr: 2229, 1510, 1470, 1257, 1109, 953, 835	CD <sub>3</sub> OD*: 7.71(2H, d, J=8Hz), 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.10(2H, d, J=9Hz), 4.75- 4.58(1H, m), 3.75(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.10(8H, m), 3.28(3H, s), 2.10-1.50(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	201.8- 203.0
55	KBr: 1512, 1470, 1257, 1109, 955, 835	CD <sub>3</sub> OD: 7.58(2H, d, J=9Hz), 7.32(2H, dd, J=9, 4Hz), 7.10(2H, d, J=9Hz), 7.06(2H, dd, J=9, 9Hz), 4.75- 4.60(1H, m), 3.75(2H, t, J=7Hz), 3.55-3.20(6H, m), 3.28(3H, s), 3.13-3.00(2H, m), 2.10-1.50(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	252 分解
84	KBr: 1510, 1255, 1109, 953	CD <sub>3</sub> OD: 7.61-7.43(4H, m), 7.10(2H, d, J=9Hz), 6.44-6.41(1H, m), 4.74- 4.60(1H, m), 3.74(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.30(4H, m), 3.28(3H, s), 2.93(2H, t, J=8Hz), 2.05-1.50(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	202.6- 203.9

表5 (続き)

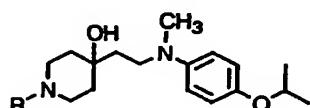
実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
86	KBr: 1510, 1468, 1255, 1109, 953	CD <sub>3</sub> OD: 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.30(1H, dd, J=5, 1Hz), 7.09(2H, d, J=9Hz), 7.03-6.93(2H, m), 4.73-4.60(1H, m), 3.74(2H, t, J=8Hz), 3.55-3.20(8H, m), 3.28(3H, s), 2.05-1.50(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	203.0- 204.5
90	KBr: 2229, 1514, 1475, 1257, 1180, 1043	CD <sub>3</sub> OD: 7.71(2H, d, J=8Hz), 7.57(2H, d, J=9Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.12(2H, d, J=9Hz), 4.09(2H, q, J=7Hz), 3.75(2H, t, J=8Hz), 3.55- 3.10(8H, m), 3.29(3H, s), 2.05- 1.50(6H, m), 1.41(3H, t, J=7Hz)	214.0- 215.2
93	KBr: 2229, 1604, 1512, 1253, 829	CD <sub>3</sub> OD: 7.72(2H, d, J=8Hz), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.27(2H, d, J=9Hz), 7.01(2H, d, J=9Hz), 4.66-4.54(1H, m), 3.60-3.10(10H, m), 2.10- 1.80(6H, m), 1.31(6H, d, J=8Hz)	197.3 分解
96	KBr: 2229, 1510, 1458, 1255, 1109, 951	CD <sub>3</sub> OD: 7.71(2H, d, J=8Hz), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.09(2H, d, J=9Hz), 4.73-4.60(1H, m), 3.87-3.70(2H, m), 3.57-3.05(8H, m), 3.33(3H, s), 2.05-1.45(4H, m), 1.32(6H, d, J=6Hz)	202.8- 203.4
97	KBr: 2561, 2227, 1512, 1468, 1259	CD <sub>3</sub> OD: 7.71(2H, d, J=8Hz), 7.58(2H, d, J=9Hz), 7.52(2H, d, J=8Hz), 7.10(2H, d, J=9Hz), 4.74-4.61(1H, m), 3.77(2H, t, J=8Hz), 3.60- 3.47(2H, m), 3.44-3.13(6H, m), 3.30(3H, s), 2.10-1.52(6H, m), 1.33(6H, d, J=6Hz)	216.7 分解
98	KBr: 2229, 1583, 1510, 1385, 1354	CD <sub>3</sub> OD: 7.70(2H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=9Hz), 7.01(2H, d, J=9Hz), 6.27(4H, s), 4.66-4.53(1H, m), 3.70-3.60(2H, m), 3.56-3.24(6H, m), 3.21-3.10(2H, m), 3.15(3H, s), 1.96-1.82(4H, m), 1.78-1.66(2H, m), 1.31(6H, d, J=6Hz)	143.5- 145.4

表5 (続き)

実施例 番号	I R (cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (無印: 300Hz, *: 270MHz)	融点 (°C)
99	KBr: 2229, 1510, 1238, 1171, 1122, 1016, 729	CD <sub>3</sub> OD: 7.87-7.79(4H, m), 7.68(2H, d, J=8Hz), 7.53(2H, d, J=9Hz), 7.49-7.39(8H, m), 7.08(2H, d, J=9Hz), 4.72-4.59(1H, m), 3.75(2H, t, J=8Hz), 3.59-3.44(2H, m), 3.40- 3.22(4H, m), 3.28(3H, s), 3.18- 3.06(2H, m), 2.08-1.48(6H, m), 1.32(6H, d, 6Hz)	190.4- 193.0

実施例 1 ないし実施例 9 9 の化合物の構造式を表 6 に示した。表 6 の構造式中に用いた置換基の略号で Me- は CH<sub>3</sub>- を、 Et- は C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>- を表す。

表6(その1)



実施例番号	R-	実施例番号	R-
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

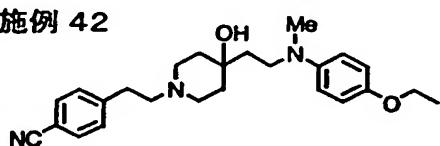
表6(その2)

実施例番号	R-	実施例番号	R-
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

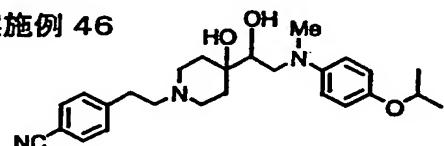
表6(その3)

実施例番号	R-	実施例番号	R-
37		40	
38		41	
39			

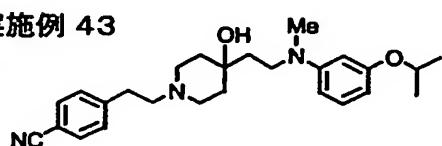
実施例 42



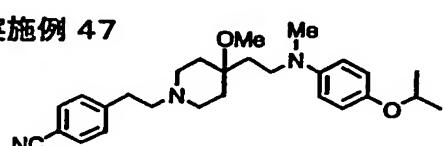
実施例 46



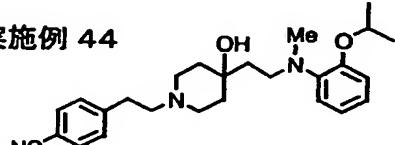
実施例 43



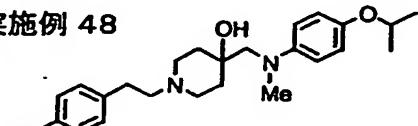
実施例 47



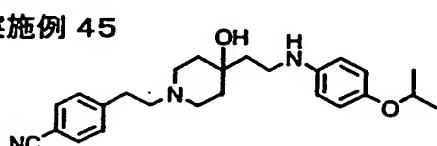
実施例 44



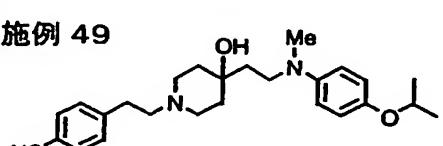
実施例 48



実施例 45



実施例 49



実施例 50 実施例番号 1 の化合物の二塩酸塩

- 実施例 5 1 実施例番号 2 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 2 実施例番号 3 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 3 実施例番号 4 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 4 実施例番号 5 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 5 実施例番号 6 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 6 実施例番号 7 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 7 実施例番号 8 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 8 実施例番号 9 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 5 9 実施例番号 10 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 0 実施例番号 11 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 1 実施例番号 12 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 2 実施例番号 13 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 3 実施例番号 14 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 4 実施例番号 15 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 5 実施例番号 16 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 6 実施例番号 17 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 7 実施例番号 18 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 8 実施例番号 19 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 6 9 実施例番号 20 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 0 実施例番号 21 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 1 実施例番号 22 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 2 実施例番号 23 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 3 実施例番号 24 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 4 実施例番号 25 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 5 実施例番号 26 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 6 実施例番号 27 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 7 実施例番号 28 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 8 実施例番号 29 の化合物の二塩酸塩
- 実施例 7 9 実施例番号 31 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 0 実施例番号 3 2 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 1 実施例番号 3 3 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 2 実施例番号 3 4 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 3 実施例番号 3 5 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 4 実施例番号 3 6 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 5 実施例番号 3 7 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 6 実施例番号 3 8 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 7 実施例番号 3 9 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 8 実施例番号 4 0 の化合物の二塩酸塩

実施例 8 9 実施例番号 4 1 の化合物の三塩酸塩

実施例 9 0 実施例番号 4 2 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 1 実施例番号 4 3 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 2 実施例番号 4 4 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 3 実施例番号 4 5 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 4 実施例番号 4 6 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 5 実施例番号 4 7 の化合物の二塩酸塩

実施例 9 6 実施例番号 4 8 の化合物の二塩酸塩

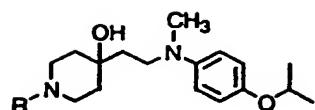
実施例 9 7 実施例番号 2 の化合物の二臭化水素酸塩

実施例 9 8 実施例番号 2 の化合物の二マレイン酸塩

実施例 9 9 実施例番号 2 の化合物の二ベンゼンスルホン酸塩

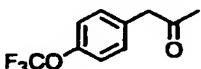
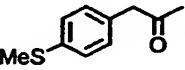
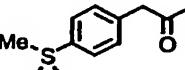
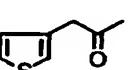
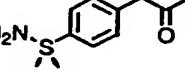
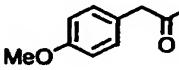
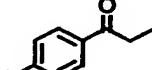
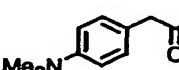
実施例 9 ないし 2 8、実施例 3 5、実施例 3 7 ないし 4 1 の工程 1 で製造された化合物の構造式を表 7 に示した。表 7 の構造式中に用いた置換基の略号で Me は  $\text{CH}_3$ 、Et は  $\text{C}_2\text{H}_5$  を表す。表中の実施例番号、例えば 9-1 とは、実施例 9 の工程 1 を示し、表 7 の化合物はその実施例番号の化合物の中間体である。

表7(その1)



実施例番号	R-	実施例番号	R-
9-1		17-1	
10-1		18-1	
11-1		19-1	
12-1		20-1	
13-1		21-1	
14-1		22-1	
15-1		23-1	
16-1		24-1	

表7(その2)

実施例番号	R-	実施例番号	R-
25-1		37-1	
26-1		38-1	
27-1		39-1	
28-1		40-1	
35-1		41-1	

## &lt;製剤例&gt;

次に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## (製剤例 1 錠剤)

実施例 50 の化合物	100 g
乳糖	350 g
ポテト澱粉	120 g
ポリビニルアルコール	15 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、実施例 50 の化合物、乳糖、ポテト澱粉を均一に混合する。この混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合した後、圧打錠して重量 300 mg の錠剤とする。

## (製剤例 2 カプセル剤)

実施例 5 0 の化合物 50 g

乳糖 435 g

ステアリン酸マグネシウム 15 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量 300 mg づつ充填し、カプセル剤とする。

(製剤例 3 注射剤)

実施例 5 1 の化合物 2 g

プロピレングリコール 200 g

注射用蒸留水 適量

上記成分を秤量した後、実施例 5 1 の化合物をプロピレングリコールに溶解する。注射用滅菌水を加えて全量を 1,000 mL とし、濾過滅菌後 10 mL アンプルに 5 mL づつ分注し、熔封して注射剤とする。

(製剤例 4 坐剤)

実施例 5 1 の化合物 100 g

ポリエチレングリコール 1500 180 g

ポリエチレングリコール 4000 720 g

実施例 5 1 の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、溶融法によって 1 g づつの坐剤とする。

(製剤例 5 散剤)

実施例 5 5 の化合物 200 g

乳糖 790 g

ステアリン酸マグネシウム 10 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、20% 散剤とする。

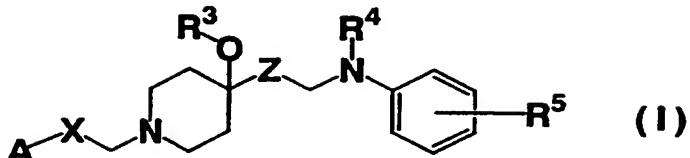
産業上の利用可能性

本発明化合物は、経口投与で動物の疼痛モデル、ニューロパシー性疼痛モデルに奏効し、正常の疼痛反応閾値に殆ど影響を及ぼさなかったことから、既存薬とは異なる副作用の少ない経口投与可能なニューロパシー性疼痛治療薬として期待できる。また、これらの慢性疼痛疾患における時間経過に伴う兆候の悪化を防止

または阻害する目的にも使用できる。また、本発明の選択的持続性ナトリウム電流遮断薬は、副作用の少ない優れたニューロパシー性疼痛治療薬となりうる。

## 請求の範囲

## 1. 下記式 (I)



(式中、AはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基または単環式芳香族複素環を表し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイル基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基または低級アルカノイル基からなる群から任意に選ばれる基を表し；R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；R<sup>5</sup>はエトキシ基またはiso-プロポキシ基を表し；Xは、基：-CH(OH)-またはメチレン基を表し；Zは単結合または保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよいメチレン基を表す。)で表される化合物、またはその塩。

2. AがR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で置換されたフェニル基、フリル基またはチエニル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基または低級アルカノイル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子である請求項1に記載の化合物、またはその塩。

3. 請求項1記載の式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

4. ニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤である請求項3記

載の医薬組成物。

5. 選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質を有効成分として含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤。
6. 選択的に持続性ナトリウム電流を抑制する物質を有効成分として含有することを特徴とする抗アロディニア剤。
7. 哺乳動物に対して経口投与が可能な請求項 4 ないし 6 のいずれか 1 項に記載のニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤。
8. 持続性ナトリウム電流を阻害し、かつ、ベネットのモデルにおいて傷害側に選択的に作用する物質を含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤。
9. 膜電位固定法により測定される神経細胞のナトリウム電流において一過性ナトリウム電流に比し持続性ナトリウム電流を選択的に抑制する物質を含有することを特徴とするニューロパシー性疼痛治療剤。
10. 神経細胞における選択的持続性ナトリウム電流阻害作用を有する物質のスクリーニング方法
11. 少なくとも膜電位固定法により選択的持続性ナトリウム電流の抑制作用を確認する行程を有することを特徴とした、ニューロパシー性疼痛治療剤もしくは抗アロディニア剤のスクリーニング方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02332

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06, G01N33/483,  
A61K31/445, 31/4525, 31/4535, A61P25/04, 29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D211/48, 405/06, 409/06,  
A61K31/445, 31/4525, 31/4535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HUEGI, B.S., et al., "Synthesis and Pharmacological Studies of 4,4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgesic Properties", J. Med. Chem., 26(1), 42-50 (1983)	1-4
A	WO, 95/11231, A1 (G.D. Searle & Company), 27 April, 1995 (27.04.95) & AU, 9480811, A & NO, 9601403, A & EP, 724570, A1 & JP, 9-504028, A & CN, 1137268, A & US, 5854234, A	1-4
A	EP, 869119, A1 (F Hoffmann La Roche AG), 07 October, 1998 (07.10.98) & CZ, 9800988, A & NO, 9801495, A & AU, 9859379, A & JP, 10-287649, A & ZA, 9802618, A & CN, 1194977, A & CA, 2232147, A & NZ, 330017, A & BR, 9801225, A & HU, 9800707, A & KR, 98081053, A & SG, 69282, A	1-4
PA	WO, 99/48492, A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 30 September, 1999 (30.09.99)	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 June, 2000 (29.06.00)	Date of mailing of the international search report 11 July, 2000 (11.07.00)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP00/02332****C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AU, 9928558, A & JP, 11-335355, A	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/02332

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 10  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  

Invention as set forth in claim 10 pertains to a method for screening a substance wherein neither the properties of the substance nor means of screening is specified but the subject to be screened is merely specified. Thus, it is impossible to practice meaningful International Search thereon.
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions as set forth in claims 1 to 4 pertain to novel compounds having specific chemical structures, while inventions as set forth in claims 5 to 9 and 11 pertain to utilization of substances specified by properties in general for specific use.

These two groups of inventions differ in general inventive concept from each other. Regarding technical features contribution to the prior art, moreover, inventions of the former group provide novel useful compounds while inventions of the latter group provide relationship between specific properties and specific use. Such being the case, it does not appear that there are the same or corresponding special technical features between these groups.

Therefore, these inventions are considered as not complying with the requirement specified in Rule 13.1 or 13.2 of the Regulations under the PCT, though Rule 13.3 thereof is taken into consideration.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claims 1-4

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02332

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 211/48, 405/06, 409/06, G01N 33/483,  
A61K 31/445, 31/4525, 31/4535, A61P 25/04, 29/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D 211/48, 405/06, 409/06,  
A61K 31/445, 31/4525, 31/4535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HUEGI, B. S., et al., "Synthesis and Pharmacological Studies of 4,4-Disubstituted Piperidines: A New Class of Compounds with Potent Analgesic Properties", J. Med. Chem., <u>26</u> (1), 42-50 (1983)	1-4
A	WO, 95/11231, A1 (ジー. ディー. サール アンド カンパニー), 27. 4月. 1995 (27. 04. 95) &AU, 9480811, A &NO, 9601403, A &EP, 724570, A1 &JP, 9-504028, A &CN, 1137268, A &US, 5854234, A	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 29. 06. 00	国際調査報告の発送日 11.07.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 星野 祥子 英印 4P 8217 電話番号 03-3581-1101 内線 3491

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/02332

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	E P, 869119, A1 (エフ・ホフマンーラ ロシュ アーテー), 7. 10月. 1998 (07. 10. 98) &CZ, 9800988, A &NO, 9801495, A &AU, 9859379, A &JP, 10-287649, A &ZA, 9802618, A &CN, 1194977, A &CA, 2232147, A &NZ, 330017, A &BR, 9801225, A &HU, 9800707, A &KR, 98081053, A &SG, 69282, A	1-4
PA	WO, 99/48492, A1 (日本たばこ産業株式会社), 30. 9月. 1999 (30. 09. 99) &AU, 9928558, A &JP, 11-335355, A	1-4

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2.  請求の範囲 10 は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲 10 は、物質のスクリーニング方法に関する発明であるところ、単に、対象物が特定されているだけであって、その物質のいかなる物性について、いかなる手段を用いてスクリーニングするかに関し、何ら特定されていないため、有意義な国際調査をすることができない。
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-4 は、特定の化学構造をもった新規な化合物を主題とする発明であるのにに対して、請求の範囲 5-9, 11 は、性質により特定される物質全般に係る特定用途に対する使用を主題とする発明である。

これら両発明は、一般的発明概念を異にするのみならず、各発明の先行技術に対して貢献する技術的特徴も、前者は新規なる有用な化合物の提供であるのに対して、後者は特定の性質と特定の用途の関連づけであって、それらは同一の技術的特徴であるとも、また、対応する特別な技術的特徴であるとも認めることができない。

よって、上記両発明は、PCT 規則 13.3 を考慮しても、PCT 規則 13.1 又は 13.2 に規定される要件を満たすものではない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-4

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。